JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE.

HERAUSGEGEBEN VON

O. WALLACH, R. WILLSTÄTTER, H. WIELAND, A. WINDAUS UND H. FISCHER

BAND 485.

MIT 35 FIGUREN IM TEXT

1931

VERLAG CHEMIE, G. m. b. H., BERLIN

Digitized by Google

Alle Rechte, insbesondere das
der Übersetzung, vorbehalten.

Copyright by Verlag Chemie,
G. m. b. H., Berlin 1931.

Printed in Germany

Druck von Metzger & Wittig in Leipzig

Digitized by Google

Inhalt des 485. Bandes.

Seite

H. Fischer, Otto Moldenhauer und Oskar Süs, Über Phyllo- und Pseudo-phyllo-erythrin. Mit 6 Figuren im Text . . . 1

Alfred Bertho und Kali Pada Basu, Die Bedeutung der Aldehyd-Dismutation für die Essiggärung 26

Hans Reihlen, E. Elben und J. Everet, Über Eisennitrosyle und ihr Verhalten bei der Autoxydation. Mit 1 Figur im Text 43

Wolfgang Langenbeck, Rudolf Hutschenreuter und Robert Jüttemann, Über organische Katalysatoren. V. Untersuchungen über die Spaltung der α-Ketosäuren 53

Nadine Wijkman, Über einige neue, durch Schimmelpilze gebildete Substanzen 61

A. Simon und Th. Reetz, Über aktives Eisen. VI. Seine Charakterisierung durch Benzidinperoxydase und Katalase. Mit 23 Figuren im Text 73

Karl Kindler, Studien über den Mechanismus chemischer Reaktionen. Zweite Abhandlung. Über den Mechanismus der Synthese von sekundären und tertiären Aminen durch Reduktion 113

Alfred Bertho, Fritz Hölder, Werner Meiser und Franz Hüther, Zur Synthese peptidähnlicher Körper aus Aminozuckern und Aminosäuren I. Glucosamin als Komponente . 127

A. Skita und G. Pfeil, Über die Umwandlung von Aldehyden in höhermolekulare Amine 152

K. Ziegler und H. Zeiser, Untersuchungen über alkali-organische Verbindungen. VIII. Reaktionen zwischen Lithiumalkylen, Pyridinen und kondensierten Pyridinsystemen . . 174

Heinrich Wieland und Alexander Lawson, Über den Mechanismus der Oxydationsvorgänge. XXVII. Weitere Beiträge zur Kenntnis der Dehydrasen des Muskelgewebes. Mit 5 Figuren im Text 193

Kurt Alder und Gerhard Stein, Über das abgestufte Additionsvermögen von ungesättigten Ringsystemen. Gemeinsam mit Hugo Finzenhagen 211

Kurt Alder und Gerhard Stein, Zur Polymerisation cyclischer Kohlenwasserstoffe. I. Mitteilung: Die polymeren Formen des Cyclopentadiens. Gemeinsam mit Hugo Finzenhagen. 223

Digitized by Google

Seite

Kakuji Goto, Abbau von Sinomenin zu l-Thebenon. Experimentell mitbearbeitet von Reikichi Inaba und Hideo Shishido 247

Walter Voss und Erich Blanke, Über die Ester der schwefligen Säure. I. 258

Walter Voss, Zur Darstellung von Acetalen und Glykosiden. (2. Mitteilung über Ester der schwefligen Säure) 283

Alphabetisches Autorenregister.

Alder, K., und G. Stein 211, 223.
Basu, K. P., siehe A. Bertho.
Bertho, A., und K. P. Basu 26.
Bertho, A., F. Hölder, W. Meiser u. F. Hüther 127.
Blanke, E., siehe W. Voss.
Elben, E., siehe H. Reihlen.
Everet, J., siehe H. Reihlen.
Fischer, H., O. Moldenhauer und O. Süs 1.
Goto, K. 247.
Hölder, F., siehe A. Bertho.
Hüther, F., siehe A. Bertho.
Hutschenreuter, R., siehe W. Langenbeck.
Jüttemann, R., siehe W. Langenbeck.
Kindler, K. 113.
Langenbeck, W., R. Hutschenreuter und R. Jüttemann 53.
Lawson, A., siehe H. Wieland.
Meiser, W., siehe A. Bertho.
Moldenhauer, O., siehe H. Fischer.
Pfeil, G., siehe A. Skita.
Reetz, Th., siehe A. Simon.
Reihlen, H, E. Elben und J. Everet 43.
Simon, A., und Th. Reetz 73.
Skita, A., und G. Pfeil 152.
Stein, G., siehe K. Alder.
Süs, O., siehe H. Fischer.
Voss, W. 283.
Voss, W., und E. Blanke 258.
Wieland, H., u. A. Lawson 193.
Wijkman, N. 61.
Zeiser, H., siehe K. Ziegler.
Ziegler, K., und H. Zeiser 174.

Digitized by Google

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

485. Band

Über Phyllo- und Pseudo-phyllo-erythrin[1]);

von *H. Fischer*, *Otto Moldenhauer* und *Oskar Süs*.

Mit 6 Figuren im Text.

[Aus dem Organisch-chemischen Institut der Technischen Hochschule München.]

(Eingelaufen am 13. November 1930.)

Phylloerythrin wurde vor kurzem aus Phäophorbid a[1]) auf dem Umweg über Phäoporphyrin a_6 bzw. a_5 erhalten, so daß die mühsame und kostspielige Isolierung aus Pflanzenfressergalle bzw. -fäces umgangen werden kann. Gleichzeitig ist damit einwandfrei seine Abstammung vom Chlorophyll bewiesen. Marchlewski hat auf biologischem Wege den Zusammenhang zwischen Chlorophyll und Phylloerythrin sehr wahrscheinlich gemacht, indem nur bei Verfütterung von Grünfutter in der Galle von Fistelschafen Phylloerythrin erschien.[2]) Da die Versuche aber nicht mit isoliertem Chlorophyll durchgeführt waren, bestand natürlich der Einwand der Abstammung von einem vorgebildeten Bestandteil (z. B. Protochlorophyll) der Pflanzen.

Chloroporphyrin e_6[3]) gibt Pseudo-phylloerythrin, das in allen Eigenschaften mit dem Naturkörper identisch, nur daß beim freien Erythrin kein Krystallchloroform feststellbar ist. Wird Pseudophylloerythrin aber mit Oleum behandelt, tritt zwar keine sichtbare Reaktion ein, jedoch das zurückgewonnene

[1]) Zur Kenntnis der Chlorophylle. XV. Mitteilung. XIV. Mitteilung H. Fischer u. O. Süs, A. **482**, 225 (1930).

[2]) H. **43**, 464 (1904); **45**, 176 (1905).

[3]) H. Fischer u. Moldenhauer, A. **478**, 54 (1930); **481**, 132 (1930).

Digitized by Google

Phylloerythrin nimmt nunmehr bei der Krystallisation aus Chloroform dieses Lösungsmittel ins Molekül auf. Damit ist nunmehr Phylloerythrin auch aus Chlorin e zugänglich und wiederum ein Übergang zwischen der Chlorin e-Reihe und Phäophorbid a gefunden.

Man könnte Pseudophylloerythrin nur für verunreinigtes Phylloerythrin ansehen, es ist aber bis jetzt niemals gelungen, in Pseudophylloerythrin verschiedenster Darstellungsart Chloroform einzuführen, auch nicht nach Behandlung mit Ameisensäure, außer unter obigen Bedingungen; Pseudophylloerythrin muß deshalb als Isomeres des Phylloerythrins angesehen werden; der Konstitutionsunterschied kann aber bei der nahezu völligen Übereinstimmung sämtlicher Eigenschaften nicht groß sein.

Wir haben die vergleichende Untersuchung der beiden Phylloerythrine, die beide schön krystallisierende Zinksalze geben, vorgenommen und in den Umsetzungen weitgehende Übereinstimmung gefunden. Beide geben krystallisierte Ester, die im Mischschmelzpunkt keine Depression geben. Beide geben Monokaliumsalze, wodurch wohl das Vorhandensein nur einer Carboxylgruppe mit Sicherheit nachgewiesen ist. Dies wird des weiteren durch den totalen Abbau mit Alkoholat bestätigt. Er ergibt *Pyrro-*, *Phyllo-* und *Rhodoporphyrin*. Der Nachweis des Rhodoporphyrins ist besonders bemerkenswert, weil Rhodoporphyrin ja bekanntlich eine Dicarbonsäure ist, während Phylloerythrin nur 3 Sauerstoffatome enthält. Es handelt sich nun vor allen Dingen darum, die Funktion des dritten Sauerstoffatoms zu finden. Man könnte aus dem Befund des Rhodoporphyrins zur Anschauung kommen, daß eine Carboxylgruppe mit dem Imin eines Pyrrolkerns zu einem Laktam verbunden sei. Die Existenz eines Monokaliumsalzes spricht jedoch hiergegen, denn eine Laktambindung würde wohl hierbei aufgespalten werden, so daß ein Dikaliumsalz resultieren würde.

Das dritte Sauerstoffatom ist in einer Carbonylgruppe enthalten, die wir mit Sicherheit nachweisen konnten. Mit Semicarbazid und mit Hydroxylamin reagieren die beiden „Erythrine" unter Wasseraustritt und starker Spektralverschiebung nach Blau zu krystallisierten Mono-semicarbazonen und Oximen (Fig. 1), die die verlangte Zusammen-

Digitized by Google

setzung besitzen. Auch mit Hydrazinhydrat tritt mit Phylloerythrin Reaktion unter Spektralverschiebung nach Blau ein. Das Hydrazon des Phylloerythrins ist ein sehr gut krystallisierter Körper, der bei der Analyse etwas zu tiefe Zahlen gibt; aber nach der Stickstoffzahl ist kein Zweifel, daß die Verbindung wirklich vorliegt; in Lösung ist sie sehr unbeständig. Schon beim Spektroskopieren in Pyridin tritt Spaltung ein, erkennbar an der Wiederkehr des Phylloerythrin-Spektrums. Es handelt sich um eine reine Lichtreaktion, d. h. eine Reaktion, die durch das Licht katalytisch beschleunigt wird, denn im Dunkeln tritt innerhalb mehrerer Stunden keine Verschiebung des spektroskopischen Befundes ein, während sie sich am Spektroskop innerhalb einiger Sekunden vollzieht.

Um zu sehen, ob Carbonylgruppen in Porphyrinen mit den genannten Reagenzien reagieren, haben wir Diacetyldeuteroporphyrinester mit Hydroxylamin umgesetzt. In der Tat entsteht auch hier ein schön krystallisiertes Dioxim. Auch ein krystallisiertes Disemicarbazon ist erhältlich.

Selbstverständlich werden alle Phäo- und Chloroporphyrine auf ihr Verhalten gegen Ketonreagenzien untersucht. Chloroporphyrin e_5 reagiert mit Hydroxylamin zu einem prachtvoll krystallisierten grünen Körper (Fig. 4). Bei Chlorin e hatten wir schon früher[1]) die Kondensationsfähigkeit mit o-Phenylendiamin festgestellt. Neuerdings haben wir auch die Verseifung vom Chlorin-e-trimethylester zur freien Carbonsäure durchgeführt, diese in krystallisierter Form erhalten und bei der Analyse ergaben sich Werte, die auf Willstätters Anhydroform stimmen. Conant und Moyer[2]) haben das Gelingen der Verseifung bereits behauptet, haben aber lediglich die verseifte Lösung wieder rückwärts verestert.

Nach obigen Feststellungen dürfte eine Carbonylgruppe in den Phylloerythrinen mit Sicherheit bewiesen sein, denn auch ihre Ester reagieren mit Hydroxylamin und Semicarbazid, und es fragt sich nur noch, ob es eine Keto- oder eine Aldehydgruppe ist.

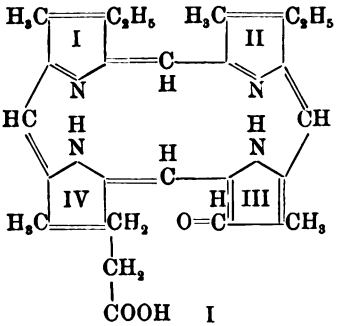
Vergegenwärtigt man sich, daß beim alkalischen Abbau Phylloerythrin Rhodo- und Pyrroporphyrin gibt und nach der

[1]) H. Fischer u. Moldenhauer, A. 481, 140 (1930).

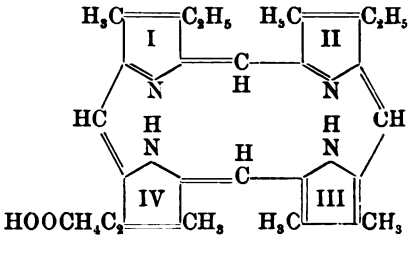
[2]) Conant u. Moyer, Journ. of the Americ. Chem. Soc. 52, 3013 (1930).

Digitized by Google

Elementaranalyse 3 Sauerstoffatome darin enthalten sind, von denen zwei bestimmt in einer Carboxylgruppe stehen, so würde man zunächst dem Phylloerythrin die Formel eines Formylpyrroporphyrins (I) zuerteilen:



I

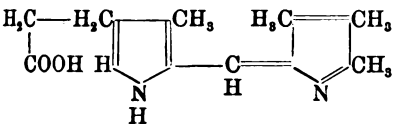


II

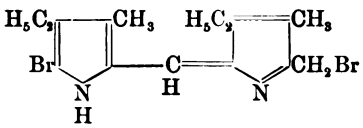
Dann müßte durch Reduktion nach Wolff-Kishner ein *1,3,5,6,8-Pentamethyl-2,4-diäthyl-7-propionsäure-porphin* erhältlich sein. Wir haben deshalb die beiden Phylloerythrine der Reduktion nach Wolff-Kishner unterworfen und ein neues, schön krystallisiertes, typisches Porphyrin (Fig. 2) erhalten. Aus beiden Phylloerythrinen waren die erhaltenen Körper identisch; nachgewiesen durch Elementaranalyse, Mischschmelzpunkt der Ester und übereinstimmenden spektroskopischen Befund. Wir nennen das neue Porphyrin Desoxophyllerythrin. Es ist spektroskopisch den Tetramethyl-triäthyl-monopropionsäuren und den Pyrroporphyrinen außerordentlich ähnlich, aber doch deutlich von ihnen verschieden, indem das ganze Spektrum zusammengeschoben erscheint dergestalt, daß die ersten beiden Hauptstreifen im Rot und Grün nach Blau zu verschoben sind, die Hauptstreifen im Blau und Violett nach Rot (vgl. die Spektroskopietafel). Auf Grund der Konstitutionsformel I müßte das obenerwähnte Pentamethylporphin entstehen, dessen Synthese Herr Riedl in Arbeit hat. Isomere Porphyrine geben im allgemeinen identischen spektroskopischen Befund und wir haben deshalb folgendes mit I isomere *1,3,5,6,7-Pentamethyl-2,4-diäthyl-8-monopropionsäure-porphin* (II) synthetisiert, weil die für die Synthese des Porphyrins notwendigen Methene III und IV[1])

[1]) H. Fischer u. G. Stangler, A. 459, 53 (1927).

Digitized by Google



III



IV

bequemer zugänglich sind. Die Synthese wurde sowohl in der Bernsteinsäure- wie Methylbernsteinsäure-Schmelze durchgeführt und bemerkenswerterweise entstand in diesem Fall sehr wenig Ätioporphyrin. Die Reaktion ist also hauptsächlich im gewünschten Sinne verlaufen, auch die Ausbeute an Mesoporphyrin war geringfügig. Die Monopropionsäure gibt einen schön krystallisierten Ester, der bei 242° (korr.) schmilzt. Von Desoxophyllerythrin-Ester (Fig. 3) war er spektroskopisch total verschieden, so daß die Formel I für Phylloerythrin hiernach definitiv ausscheidet. Diese Formulierung ist auch durch die Bildung des Phylloporphyrins widerlegt, die sie nicht erklären kann.

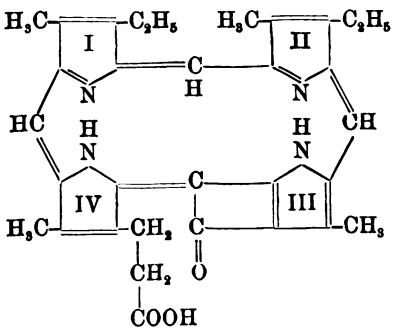
Desoxophyllerythrin ist ein typisches Porphyrin. In Äther zeigt es das übliche Porphyrinspektrum, das mit Salzsäure in saures Porphyrinspektrum umschlägt. Das Eisenkomplexsalz ist durch hervorragende Krystallisationsfähigkeit ausgezeichnet, das erste Maximum liegt bei 548,5, fast übereinstimmend mit den Hämochromogenen der verwandten Porphyrine.

Die Elementaranalyse des Desoxophyllerythrins stimmte, wie das schon im Namen ausgedrückt ist, auf die Formel $C_{33}H_{36}N_4O_2$. Es enthält also mehr Kohlenstoff als das genannte Pentamethylporphin, ist eine Monocarbonsäure, denn es gibt einen Monomethylester, ist also isomer mit unseren Tetramethyl-triäthyl-monopropionsäuren. Identität kann nicht bestehen wegen der Eigenschaften (Unbromierbarkeit) und der Verschiedenheit des spektroskopischen Befundes. Ihre Formulierung leiten wir am besten ab aus den Konstitutionsmöglichkeiten des Phylloerythrins, die allein noch übrig bleiben. Beim alkalischen Abbau des Phylloerythrins entsteht Phylloporphyrin, also muß das „Phyllo-Prinzip" in der Phylloerythrin-Formel enthalten sein.

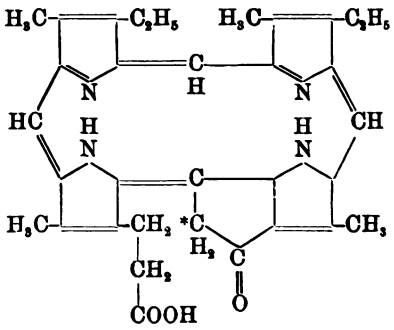
Beim Phylloporphyrin verknüpft in der α-Stelle ent-

Digitized by Google

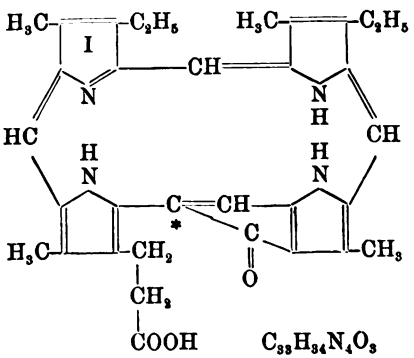
weder die Gruppe CH = CH oder die Methylmethingruppe $\diagdown\!\!\!\!\diagup\!\!\!\!\diagdown C(CH_3)$ die Pyrrolkerne III und IV. Phylloporphyrin reagiert nicht mit Oleum zu einem Rhodin und zwar muß das durch das „Phyllo-Prinzip" bedingt sein. Da auch Phylloerythrin die Rhodin-Reaktion nicht gibt, muß beim Phylloerythrin zwischen Pyrrolkern III und IV gerade so wie beim Phylloporphyrin eine Atomgruppe vorhanden sein, die das Zustandekommen der Rhodin-Reaktion verhindert. Es muß die Carbonylgruppe zu dem „Phyllo-Prinzip" in Beziehungen stehen, so daß beim Alkoholat-Abbau die drei Porphyrine Phyllo-, Pyrro- und Rhodoporphyrin, deren Konstitution bekannt ist, entstehen können. Folgende Formeln sind möglich:



V $C_{32}H_{38}N_4O_3$



VI $C_{32}H_{34}N_4O_3$



VII $C_{32}H_{34}N_4O_3$

Digitized by Google

In allen 3 Formeln besteht Bindung zwischen einer β-Seitenkette im Porphinkern und der α-ständigen Methingruppe. Daß diese Anordnung möglich ist, haben wir experimentell bewiesen bei der Rhodinreaktion.[1]) Hier greift der Propionsäurerest der Porphinpropionsäure an einer Methingruppe unter Wasserabspaltung ein und dies bedingt eine erhebliche Änderung des spektroskopischen Befundes (vgl. die Tafel). Allerdings sind Phylloerythrin und Mesorhodin spektroskopisch weitgehend verschieden, diese Abweichungen erklären sich aber ungezwungen durch die Stellung der Carbonylgruppe.

Formel V scheint zunächst die experimentellen Resultate recht gut zu erklären, wenn nämlich bei der Alkoholat-Reaktion die CO-Gruppe an Ring III teilweise zu Carboxyl oxydiert, teilweise zu Methyl reduziert wird. Das Phylloporphyrin-Prinzip würde dann durch die Methyl–Methingruppe ausgedrückt, das Entstehen des Rhodo- und Pyrroporphyrins erklärt sich, insbesondere der leichte oxydative Übergang des Phylloerythrins in Rhodoporphyrin, ferner die Unmöglichkeit zur Rhodinbildung, ebenso der spektroskopische Befund des Phylloerythrins mit der Verschiebung nach Rot.

Versucht man aber diese Formel V im Modell zu konstruieren, so ergeben sich unmögliche Spannungsverhältnisse. Im Molekül ist ein Vierring enthalten, der labil sein müßte; es läßt sich aber die CO-Gruppe, wie erwähnt, zur CH_2-Gruppe reduzieren. Auch wäre im Falle der Formulierung V die Überführungsmöglichkeit von Rhodoporphyrin in Phylloerythrin zu erwarten. Alle Versuche hierzu sind fehlgeschlagen. Schwer verständlich wäre auch die Isomerie der beiden Phylloerythrine. Auch stimmen die Elementaranalysen besser auf einen Körper mit einem Kohlenstoffatom mehr. Formel V ist demnach unwahrscheinlich, übrig bleiben die Formeln VI und VII.

Bei VI und VII formulieren wir im Porphinsystem einen neuen Fünfring, der alle experimentellen Ergebnisse beim Phylloerythrin-Abbau gut erklärt, ebenso das Reduktionsergebnis der Ketogruppe nach Wolff-Kishner. Für Desoxophylloerythrin kommen dann wiederum zwei isomere Formeln in Frage, die VI und VII entsprechen mit der einzigen Abweichung, daß statt der CO-Gruppe jeweils eine Methylengruppe einzusetzen ist. Bei beiden Phylloerythrinformeln

[1]) H. Fischer, Helberger u. Treibs, A. **466**, 243 (1928); A. **479**, 27 (1930).

Digitized by Google

muß bei der Behandlung mit alkoholischem Kali an der Verknüpfungsstelle der Ketogruppe mit dem mit einem Stern bezeichneten Kohlenstoffatom hydrolytische Spaltung eintreten, es wird Phylloporphyrin und die Carbonsäure des Phylloporphyrins erzeugt (Verdoporphyrin?).[1]) Die letztere muß dann sehr leicht in Rhodo- und Pyrroporphyrin übergehen. Eine Stütze dieser Hypothese kann man erblicken in dem überaus refraktären Verhalten des Phylloporphyrins gegenüber der Einführung von Substituenten an die Stelle der freien Methingruppe im Pyrrolkern III. Im übrigen wird vor allem die in Angriff genommene Synthese der Phylloporphyrincarbonsäure wichtig sein, über die wir hoffentlich bald berichten können. Formel VI erklärt gut die Existenz der beiden Phylloerythrine. Phylloerythrin wird durch die Ketoformel wiedergegeben, Pseudophylloerythrin wäre die Enolform, während Formel VII die Isomerie weniger gut zu erklären imstande ist.

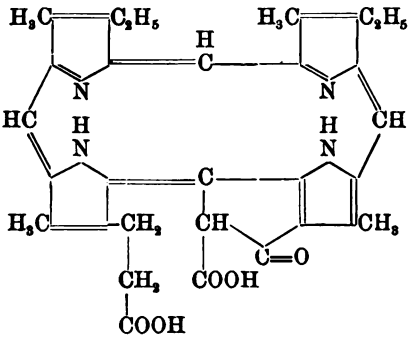
Wir halten die Formel VI für die wahrscheinlichste. Sie wird auch gestützt, sobald man einen biologischen Zusammenhang zwischen Chlorophyll und Blutfarbstoff annimmt, der ja experimentell auf chemischem Wege[1]) bewiesen ist. Rhodoporphyrin ist Mesoporphyrin, in dem ein Propionsäurerest ersetzt ist durch Carboxyl. Nimmt man β-Oxydation des Propionsäurerestes im Pyrrolkern III des Mesoporphyrins an, so entsteht eine β-Ketopropionsäure. Bei β-Ketosäuren ist die leichte Decarboxylierungsmöglichkeit bekannt. Hier würde dann das von uns schon synthetisierte Acetylpyrroporphyrin[2]) entstehen. Bei dehydrierendem Ringschluß zur Methingruppe zwischen Pyrrolkern III und IV hätte man die Formel VI vor sich; auch dieser Weg ist in synthetischer Bearbeitung. Durch Einwirkung von Chloracetylchlorid oder Chloracetonitril auf Pyrroporphyrin sollte VI synthetisierbar sein, während VII aus Phylloporphyrin mit Hilfe von Phosgen erhältlich sein sollte. Wir glauben, daß eines dieser Ringsysteme VI bzw. VII dem Chlorophyll a (wahrscheinlich auch b, denn

---

[1]) Treibs u. Wiedemann, A. **471**, 158 (1929).
[2]) H. Fischer, Weichmann u. Zeile, A. **475**, 241 (1929).

Digitized by Google

aus Methylphäophorbid b entsteht nach der spektroskopischen Untersuchung Phylloerythrin) selbst zugrunde liegt, denn Phylloerythrin bildet sich ja, wie wiederholt hervorgehoben, auf biologischem Wege im Magen-Darmkanal der Wiederkäuer, wobei kaum beträchtliche Konstitutionsänderungen in Betracht zu ziehen sind. Die Formulierung des von Ester- und Äthergruppen freien Chlorophylls muß das biologische Werden des Phylloerythrins erklären, und wenn man wiederum verwandtschaftliche Beziehungen zwischen Mesoporphyrin und Chlorophyll in Betracht ziehen will, so wäre folgende Formel z. B. für Phäoporphyrin a_5 diskussionsfähig:



VIII

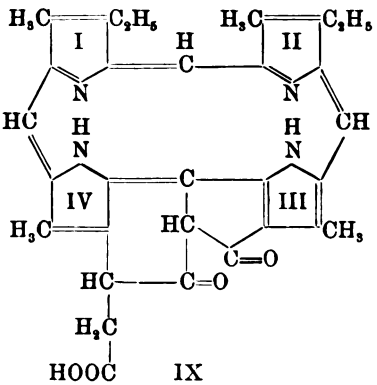
Die Beziehungen zum Mesoporphyrin sind wiederum nahe; wir nehmen lediglich β-Oxydation des einen Propionsäurerestes und dehydrierende Vereinigung der reaktionsfähigen Methylengruppe mit einer Methingruppe an. Auch hier wäre wohl eine geringe Haftfestigkeit der Carboxylgruppe in der β-Stellung zum Carbonyl zu erwarten. Eine Angliederung von Ameisensäure an die CO-Gruppe halten wir für weniger wahrscheinlich, weil bei der Behandlung mit Schwefelsäure der Chlorophyllderivate bei niederer Temperatur niemals Bildung von Kohlenoxyd beobachtet wurde.[1]) Allerdings ist dann in der Formel ein asymetrisches Kohlenstoffatom enthalten und wir haben bis jetzt keinerlei Ablenkung von polarisiertem Licht beim Chlorophyll und seinen Derivaten feststellen können.

Nicht gänzlich ausgeschlossen erscheint auch im Chloro-

[1]) H. Fischer, Merka u. Plötz, A. 478, 283 (1930).

Digitized by Google

phyll das Vorhandensein einer Bernsteinsäure-Seitenkette[1]), eine Hypothese, die ihre experimentelle Stütze besitzt in der schlechten Ausbeute an Hämatinsäure, die man bei den dem Chlorophyll am nächsten stehenden Derivaten auffallenderweise stets zu verzeichnen hat[2]) und für die bis jetzt eine befriedigende Erklärung fehlt. Formel IX würde dieser Annahme Rechnung tragen, wobei die Ketogruppen ebensogut in der Hydratform angenommen werden können:



IX

Ob man auch hier noch eine Angliederung von Ameisensäure an einer oder beiden Ketogruppen oder Carboxylierung an einer der Methingruppen annehmen soll, bleibt dahingestellt.[3])

Die Formeln VIII und IX erklären nicht das abweichende spektroskopische Verhalten der Chlorophyllderivate, stellen sie doch Porphyrine dar. Unsere synthetischen Arbeiten haben aber gezeigt, daß sehr geringe Konstitutionsänderungen im Porphinsystem den spektroskopischen Befund fundamental ändern; hier ist zunächst der Einfluß der Aufnahme von Wasserstoff zu Chlorinen[4]) und besonders der von Oxygruppen ins Porphinsystem zu verzeichnen.[4]) Hier fehlt aber noch

[1]) H. Fischer u. Siebert, A. **483**, 7 (1930).

[2]) H. Fischer u. Moldenhauer, A. **481**, 145 (1930).

[3]) H. Fischer u. Moldenhauer, A. **478**, 60 (1930) und unveröffentlichte Beobachtungen.

[4]) H. Fischer, Halbig u. Walach, A. **452**, 268 (1927); H. Fischer u. Helberger, A. **471**, 285 (1929); H. Fischer, Rothhaas u. Gebhardt, A. **482**, 1 (1930).

Digitized by Google

die Brücke zum Porphin auf biologischem Wege. Die synthetischen Chlorine, die Dioxykörper und die Rhodine müssen auf biologischem Wege in Porphyrine überführbar sein. Die systematische Bearbeitung der Chlorophyll-Abbauporphyrine nach dieser Richtung hin ist im Gange.

Der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft danken wir auch an dieser Stelle ergebenst für die uns zur Durchführung der Untersuchungen zur Verfügung gestellten Mittel.

Versuche.

Kaliumsalz des Phylloerythrins (Süs).

0,2 g Phylloerythrin, in 8 ccm absolutem Alkohol gelöst, werden mit 1,2 ccm 30-proc. methylalkoholischer Kalilauge versetzt und kurz zum Sieden erhitzt, wobei sich das Kaliumsalz bereits in der Wärme fast quantitativ im fein krystallinen Zustand abscheidet. Mit Wasser geht es spielend in Lösung, während es in allen organischen Lösungsmitteln, auch Pyridin, unlöslich ist. Bei Zugabe von 12-proc. HCl konnte das Kaliumsalz zersetzt werden, wobei sich Phylloerythrin zurückbildete.

4,000 mg Subst.: 0,794 mg K_2SO_4.

$C_{33}H_{33}N_4O_3K$ bzw. $C_{33}H_{32}N_4O_3K_2$ Ber. K 6,99 bzw. 12,75,
Gef. „ 8,84.

Resorcinschmelze mit Phylloerythrin.

0,1 g Phylloerythrin wurde mit 1 g Resorcin innig verrieben und auf 210—220° erhitzt. Allmählich verschwindet der Rotstreifen des Phylloerythrins (637) und es tritt ein Streifen bei etwa 622,5 auf. Nach einstündigem Erhitzen wurde die Schmelze in Pyridin gelöst und in Äther eingegossen. Bei der Fraktionierung wurde mit 2-proc. HCl ein mit Pyrroporphyrin spektroskopisch identisches Porphyrin erhalten. Der Versuch soll später in größerer Menge wiederholt werden.

Behandlung von Phylloerythrin mit Hydroperoxyd-Salzsäure. (Chlorkörper des Phylloerythrins).

50 mg Porphyrin, in 2 ccm Eisessig und ebensoviel konz. HCl gelöst, wurden langsam und tropfenweise mit 3-proc. Wasserstoffsuperoxyd versetzt, bis der rotviolette Farbton der Lösung in tiefes Smaragdgrün übergegangen war. Der Chlorkörper wurde durch Zugabe von Wasser unter Eis-Kühlung ausgefällt. Umkrystallisiert durch Lösen in einem Gemisch gleicher Teile Eisessig und 25-proc. HCl unter Zugabe von Wasser, wobei prismatische Nädelchen resultierten. — Das Spektrum ist äußerst verwaschen.

Digitized by Google

4,463 mg Subst.: 9,450 mg CO_2, 2,070 mg H_2O. — 5,100 mg Subst.: 2,607 mg AgCl.

$C_{33}H_{32}N_4O_3Cl_2$	Ber.	C 67,00	H 5,37	Cl 11,78
$C_{33}H_{33}N_4O_3Cl_3$	Ber.	„ 62,10	„ 5,24	„ 16,68
	Gef.	„ 57,75	„ 5,10	„ 12,60.

Wie die Analyse zeigt, ist ein Gemisch entstanden, daß aber die für Porphyrine charakteristische Reaktion mit H_2O_2–HCl positiv verläuft, daran kann kein Zweifel sein.

Umsetzung von Phylloerythrin mit Semicarbazid.

Je 40 mg Phylloerythrin, in etwa 10 ccm Pyridin gelöst, wurden mit einem Gemenge von 0,2 g Semicarbazid-chlorhydrat und ebensoviel entwässerter Soda versetzt und am Sandbad erhitzt. Nach kurzem Aufkochen war ein deutliches Umschlagen der Farbe der Lösung von Rotviolett nach Braunrot zu bemerken. Gleichzeitig damit war eine beträchtliche Verschiebung des Spektrums nach Violett eingetreten. Es wurde dann zur Vervollständigung der Reaktion noch eine Stunde lang weiter erhitzt. Die heiße Lösung wurde sofort vom Rückstand abfiltriert, wobei bereits ein beträchtlicher Teil des gebildeten Semicarbazons ausgefallen war. Dieser Rückstand wurde mehrmals mit Wasser und dann mit Alkohol gewaschen. Zur weiteren Reinigung wurde mit Alkohol aus der Hülse extrahiert und das Semicarbazon durch Zugabe von Äther ausgefällt. Kleine Nädelchen. Der in der Lösung verbliebene Anteil wurde durch Fällung mit Äther gewonnen.

Spektrum in Pyridin:

I. 631,2 (Maximum); II. $\underbrace{583{,}2—574{,}7}_{578{,}5}$; III. $\underbrace{562{,}4—552{,}4}_{557{,}4}$; IV. 528,5 . . . $\underbrace{522{,}9—512{,}9}_{517{,}9}$; E. Abs. 464,8.

Reihenfolge der Intensität: III, II, IV, I.

3,675 mg Subst.; 0,573 ccm N (18°, 727 mm). — 3,775 mg Subst.: 0,595 ccm N (18°, 718 mm).

$C_{34}H_{37}N_7O_3$ Ber. N 16,58 Gef. N 16,40, 17,47.

Semicarbazon des Phylloerythrinesters.

50 mg reinster Phylloerythrinester (aus Galle) wurden in 15 ccm Pyridin gelöst und eine Mischung von 0,2 g Semi-

Digitized by Google

carbazid-Chlorhydrat und 0,5 g entwässerter Soda versetzt und $^1/_4$ Stunde lang am Sandbad erhitzt, wobei wiederum deutlich der Farbumschlag zu beobachten war. Die filtrierte Lösung wurde im Vakuum eingeengt und zur Krystallisation gebracht. Es resultierten tiefrot gefärbte prismatische Nadeln.

4,977 mg Subst.: 12,600 mg CO_2, 2,785 mg H_2O. — 1,998 mg Subst.: 0,274 ccm N (18°, 733 mm).

$C_{35}H_{39}N_7O_3$	Ber.	C 69,43	H 6,44	N 16,19
	Gef.	„ 69,05	„ 6,28	„ 15,51.

Einwirkung von Hydrazinhydrat auf Phylloerythrin.

0,1 g Phylloerythrin, in 15 ccm Pyridin gelöst, wurde mit 0,5 g Hydrazinhydrat versetzt und die Lösung eine Stunde lang am Sandbad erhitzt. Durch langsames Erkaltenlassen konnte das gebildete Hydrazon als ein in Pyridin äußerst schwer lösliches Produkt in schönen, prismatischen Nadeln mit rotviolettem Oberflächenglanz zur Abscheidung gebracht werden. Spektroskopisch war eine Verschiebung sämtlicher Streifen nach Violett eingetreten. Nach kurzem Belichten trat Rückbildung des Phylloerythrinspektrums ein.

3,510 mg Subst.: 0,517 ccm N (19°, 716 mm).

$C_{33}H_{36}N_6O_2$	Ber.	N 15,34	Gef. N 16,22.

Oxim des Phylloerythrins.

30 mg reinstes Phylloerythrin wurden in 10 ccm Pyridin gelöst und mit 0,2 g Hydroxylaminchlorhydrat und ebenso viel entwässerter Soda am Sandbad erhitzt. Nach kurzem Aufkochen trat wieder der Umschlag der Farbe der Lösung von Rotviolett nach Rotbraun ein. Eine Probe spektroskopiert ergab bereits quantitativ die erwartete Verschiebung. Es wurde noch $^1/_4$ Stunde erhitzt, die Lösung filtriert und im Vakuum bei 50° Wasserbadtemperatur eingeengt. Dabei konnte das Oxim in Form von langen prismatischen Nadeln (Fig. 1) zur Abscheidung gebracht werden.

4,592 mg Subst.: 12,095 mg CO_2, 2,805 mg H_2O. — 2,990 mg Subst.: 0,344 ccm N (19°, 718 mm).

$C_{33}H_{35}N_5O_3$	Ber.	C 72,09	H 6,42	N 12,75
	Gef.	„ 71,83	„ 6,84	„ 12,71.

Digitized by Google

Spektrum in Pyridin-Äther:
I. 630,1 (Max.), II. 587,7 . . . 576,7—573,3; 575,0 III. 554,9—547,7; 551,3
IV. (verwaschen) 522,7—506,9; 514,8 E. Abs. 441,3.
Reihenfolge der Intensität: III, IV, II, I.

Fig. 1. Oxim des Phylloerythrins.

Oxim des Phylloerythrinesters.

Die Darstellung erfolgte analog der des freien Phylloerythrins. Verwendet wurde ein aus Galle gewonnenes Phylloerythrin. Beim Erhitzen der Pyridinlösung mit Hydroxylaminchlorhydrat in der beschriebenen Weise wurden lange prismatische, stark rot gefärbte Nadeln erhalten. Spektroskopisch erwies sich das gebildete Oxim als identisch mit dem des freien Phylloerythrins. Schmelzp. 270° unter Zersetzung.

4,721 mg Subst.: 12,485 mg CO_2, 2,825 mg H_2O. — 2,825 mg Subst.: 0,323 ccm N (20°, 721 mm). — 4,240 mg Subst.: 1,843 mg AgJ (korr.).

$C_{33}H_{37}N_5O_3$	Ber.	C 72,47	H 6,57	N 12,47	1(OCH_3) 5,62
	Gef.	„ 72,12	„ 6,69	„ 12,63	1(OCH_3) 5,74

Reduktion von Phylloerythrin zu Desoxophylloerythrin.

0,1 g Phylloerythrin wurde mit einer Lösung von 1,4 g Natrium in 20 ccm absolutem Alkohol und 1,2 ccm Hydrazinhydrat 6 Stunden lang im Bombenrohr auf 165—170° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Rohrinhalt, der intensiv rot gefärbt war, in Äther gegossen und nach Ansäuern über Äther aufgearbeitet. Bei der Fraktionierung konnte fast alles Por-

Digitized by Google

phyrin mit 2-proc. Salzsäure ausgezogen werden. Spektroskopisch erwies es sich als einheitlich und identisch mit Isophäoporphyrin a_3.[1]) Durch Einengen der gereinigten ätherischen Lösung wurde das Porphyrin im schön krystallisierten Zustand in Form von langen, schräg abgeschnittenen Prismen bis prismatischen Nadeln (Fig. 2) mit blauviolettem Oberflächenglanz erhalten. Ausbeute: 0,45 g reinstes Produkt.

HCl-Zahl etwa 1,5.

4,235, 4,885 mg Subst: 11,85, 13,485 mg CO_2, 2,670, 2,955 mg H_2O. 3,045 mg Subst.: 0,306 ccm N (19°, 715 mm).

$C_{33}H_{36}N_4O_2$ Ber. C 76,18 H 6,92 N 10,77
Gef. „ 75,29, 76,54 „ 6,77, 7,05 „ 11,05, 10,82.

Spektrum in Pyridin-Äther:

I. $\underbrace{623{,}3—618{,}8}_{621{,}0}$; II. schwach 610,3; III. schwach 595,3; IV. $\underbrace{581{,}2—572{,}7}_{576{,}9}$;
V. $\underbrace{568{,}8—565{,}7}_{567{,}2}$; VI. 547,6 . . . (verwaschen) $\underbrace{538{,}2—580{,}9}_{559{,}5}$;
VII. $\underbrace{519{,}0—493{,}9}_{506{,}4}$; E. A. 425,7.

Reihenfolge der Intensität: VII, I, V, IV, VI, II, III.

Spektrum in HCl:

I. $\underbrace{595{,}9—593{,}2}_{594{,}5}$ . . . 588,7; II. $\underbrace{559{,}1—546{,}1}_{552{,}1}$ . . . 542,3; E.-A. 523,8.

Reihenfolge der Intensität: II, I.

Fig. 2.
Desoxophyllerythrin.

Fig. 3. Methylester
des Desoxophyllerythrins.

Methylester des Desoxophyllerythrins.

Er wurde in der üblichen Weise dargestellt durch Behandeln des Porphyrins mit einer gesättigten Lösung von

[1]) H. Fischer u. R. Bäumler, A. 480, 218 (1930).

Digitized by Google

Methylalkohol–Chlorwasserstoff. Aus Chloroform-Methylalkohol wurden lange prismatische Nadeln (Fig. 3) erhalten. Schmelzp. 264° (korr.).

Spektroskopisch besteht vollkommene Identität mit dem freien Porphyrin.

4,250 mg Subst.: 11,885 mg CO_2, 2,710 mg H_2O. — 2,665 mg Subst.: 0,252 ccm N, (19°, 733 mm). — 2,265 mg Subst.: 1,076 mg AgJ (korr.).

$C_{34}H_{38}N_4O_2$	Ber.	C 76,44	H 7,11	N 10,51	1(OCH_3) 5,80
	Gef.	„ 76,27	„ 7,13	„ 10,70	„ 6,27.

Eisenkomplexsalz. 15 mg reinster Ester wurden in 2 ccm Eisessig in der Hitze gelöst und nach Zugabe einiger Körnchen Kochsalz mit einer gesättigten Lösung von Ferroacetat versetzt. Nach kurzem Stehen trat Krystallisation ein und es resultierten schöne prismatische Nädelchen. Das Eisensalz zeigt ein typisches Hämochromogenspektrum.

I. $\underbrace{553{,}8—543{,}3}_{548{,}5}$; II. $\underbrace{529{,}1—503{,}2}_{516{,}1}$; E. Abs. 434,2

5,460 mg Subst.: 12,935 mg CO_2, 2,610 mg H_2O, 0,690 mg Fe_2O_3.

$C_{34}H_{36}N_4O_2FeCl$	Ber.	C 65,45	H 5,77	Fe 8,96
	Gef.	„ 64,61	„ 5,35	„ 8,84.

Ester-Kupfersalz. Zu 30 mg in der Hitze in Eisessig gelöstem Ester wurde eine heiß gesättigte Lösung von Kupferacetat-Eisessig gegeben. Nach einigem Stehen krystallisierte das Kupfersalz in schlecht ausgebildeten Krystallen aus. Beim Umkrystallisieren aus Chloroform-Methylalkohol wurden große viereckige Tafeln erhalten.

Spektrum in Pyridin-Äther:

I. $\underbrace{569{,}1—560{,}2}_{564{,}7}$; II. $\underbrace{535{,}0—522{,}5}_{528{,}7}$; E. Abs. 440,9

Reihenfolge der Intensität: I, II.

4,431 mg Subst.: 10,015 mg CO, 2,475 mg H_2O, 0,609 mg CuO.

$C_{34}H_{36}N_4Cu$	Ber.	C 68,52	H 6,04	Cu 10,67
	Gef.	„ 67,80	„ 6,25	„ 10,91.

Reduktion des Semicarbazons von Phylloerythrin (aus Galle) nach Wolff-Kishner.

Der Versuch wurde wie oben beschrieben durchgeführt, indem 30 mg Semicarbazon mit einer Lösung von 1,4 g Natrium in 20 ccm abs. Alkohol 6 Stunden lang bei 168° erhitzt wurden. Die Aufarbeitung des auch hier resultierenden, mit Iso-Phäoporphyrin a_3 spektroskopisch identischen Porphyrins geschah wie oben.

2,830 mg Subst.: 7,815 mg CO_2, 1,700 mg H_2O.

$C_{33}H_{36}N_4O_2$	Ber.	C 76,18	H 6,92	Gef.	C 75,31 H 6,62.

Digitized by Google

Phylloerythrin aus Pseudo-Phylloerythrin (Moldenhauer).

0,1 g Pseudophylloerythrin wurde mit 10 ccm eiskaltem Oleum 15 Minuten verrührt und dann auf Eis gegossen, das sich in einem Scheidetrichter befand. Nun wurde mit viel Äther überschichtet und durch vorsichtige Zugabe von destilliertem Wasser der Farbstoff in Äther getrieben. Bei der Fraktionierung und spektroskopischen Prüfung ergab sich, daß kein vom Ausgangsmaterial spektroskopisch verschiedenes Produkt entstanden war. Nach der Krystallisation aus Äther wurde mittels Chloroform aus der Hülse umkrystallisiert und zur Analyse getrocknet.

4,169 mg Subst.: 10,295 mg CO_2, 2,242 mg H_2O. — 3,400 mg Subst.: 0,288 ccm N_2 (19°, 717 mm). — 5,460 mg Subst.: 1,820 mg AgCl.

$2(C_{33}H_{34}N_4O_3)CHCl_3$	Ber.	C 67,67	H 5,85	N 9,43	Cl 8,95
	Gef.	„ 67,35	„ 6,01	„ 9,34	„ 8,25.

Außer der Chlorbestimmung zeigt auch das Aussehen der Krystalle den Übergang in natürliches Phylloerythrin an.

Einwirkung von Ameisensäure auf Pseudophylloerythrin.

50 mg Pseudophylloerythrin wurden mit 150 ccm Ameisensäure 24 Stunden gekocht. Nach dem Erkalten wurde in üblicher Weise über Äther durch Fraktionierung mit Salzsäure aufgearbeitet. Die aus Äther erhaltenen Krystalle wurden aus der Hülse mit Chloroform umkrystallisiert und zur Chlorbestimmung getrocknet. Die Chlorbestimmung ergab, daß es sich um unverändertes Pseudophylloerythrin handelt; das Spektrum war natürlich auch unverändert geblieben.

4,870 mg Subst.: 0,135 mg AgCl.

$2(C_{33}H_{34}N_4O_3)CHCl_3$	Ber.	Cl 5,95	Gef. Cl 0,69.

Chlorierung des Pseudophylloerythrins.

0,1 g Pseudophylloerythrin wurde in 15 ccm Eisessig und 8 ccm konz. Salzsäure gelöst und nach und nach mit 2 ccm 3-proc. Wasserstoffsuperoxyd versetzt. Die Chlorierung, die im Gegensatz zu der anderer Porphyrine (Mesoporphyrin, Chloroporphyrin e_6) sehr langsam fortschreitet, macht sich auch hier durch einen Farbumschlag nach Grün bemerkbar. Nach einstündiger Einwirkung wurden nochmals 2 ccm Wasserstoffsuperoxyd zugegeben. Nach mehrstündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde in viel Wasser gegossen und der ausgeflockte Chlorkörper abfiltriert. Nach dem Umfällen aus salzsäurehaltigem Eisessig-Wasser wurde ein Teil in Salzsäure erneut gelöst und mit Wasserstoffsuperoxyd weiter chloriert. Hier tritt schnell ein Farbumschlag nach Hellgelb auf. Durch Wasser läßt sich ein schöner, gelber, amorpher

Digitized by Google

Niederschlag erzielen, der beim Versuch einer Reduktion mit Jodwasserstoff und rotem Phosphor in Eisessig kein Porphyrin mehr zurückgab und deshalb vorläufig nicht weiter untersucht wurde.

Der andere Teil wurde mit Jodwasserstoff–Phosphor in Eisessig bei Wasserbadtemperatur 5 Minuten behandelt und dann über Äther aufgearbeitet. Die Fraktionierung ergab, daß außer Phylloerythrin *Rhodoporphyrin* entstanden war, wie spektroskopisch nachgewiesen wurde.

Eine Bromierung des Pseudophylloerythrins mit elementarem Brom in Eisessig ist bis jetzt nicht geglückt.

Bei der Einwirkung von Jodwasserstoff und rotem Phosphor in Eisessig auf unchloriertes Pseudophylloerythrin wurde keinerlei Bildung von Rhodoporphyrin beobachtet.

Oxydation von Pseudophylloerythrin mit Wasserstoffsuperoxyd.

0,1 g Substanz wurde in 10 ccm konz. Schwefelsäure gelöst und unter Eiskühlung nach und nach mit 35 ccm 3-proc. Wasserstoffsuperoxyd versetzt. Diese Mischung blieb über Nacht bei gewöhnlicher Temperatur stehen. Nachdem die Farbstoffe in Äther getrieben waren, ergab sich bei der Fraktionierung mit Salzsäure, daß in der 2- und 4-proc. HCl vom Ausgangsmaterial verschiedene Produkte enthalten waren, und zwar konnte spektroskopisch *Rhodoporphyrin* festgestellt werden, daneben in geringer Menge noch ein zweites Porphyrin (vielleicht Isochloroporphyrin c_6). Die höheren salzsauren Fraktionen enthielten lediglich Ausgangsmaterial, das aus Äther krystallisiert zurückgewonnen wurde. Dem Aussehen der Krystalle nach handelt es sich um *Pseudo*phylloerythrin.

Oxim des Pseudophylloerythrins.

Nach einer Reihe von Vorversuchen, die großenteils in Einschlußröhren durchgeführt waren, ergab sich als einfachste Darstellung für das Oxim des Phylloerythrins folgende Vorschrift:

0,1 g Pseudophylloerythrin wird mit 1 g Hydroxylaminchlorhydrat und 1 g Bariumcarbonat in $^1/_2$ Liter Alkohol über Nacht gekocht. Dabei geht die Hauptmenge des angewandten Porphyrins in Lösung; die Farbe der Lösung ist ziegelrot. Man filtriert vom Bariumcarbonat und etwa vorhandenem Ausgangsmaterial ab, gießt in Äther und engt nach dem Auswaschen des Alkohols mit Wasser den Äther weitgehend ein, wobei das Oxim in Nädelchen auskrystallisiert. Will man die ätherische Lösung mit Salzsäure fraktionieren, so kann mit 6-proc. Salzsäure das Oxim vollkommen aus dem

Digitized by Google

Äther entfernt werden und muß dann sehr rasch mit Ammoniak in frischen Äther getrieben werden, da sonst die Spaltung des Oxims eintritt. Mit 20-proc. HCl wird das Oxim fast augenblicklich gespalten, wobei Pseudophylloerythrin zurückgewonnen wird.

Das abfiltrierte Produkt wird mit Alkohol und Äther gewaschen und bei 70° zur Analyse getrocknet.

4,488 mg Subst.: 11,600 mg CO_2, 2,595 mg H_2O. — 3,120 mg Subst.: 0,362 ccm N (19°, 711 mm).

$C_{33}H_{35}N_5O_3$	Ber.	C 72,09	H 6,42	N 12,75
	Gef.	„ 70,50	„ 6,47	„ 12,69.

Spektrum des Oxims in Pyridin-Äther:

I. $\underbrace{630{,}9—628{,}2}_{629{,}5}$; II. $\underbrace{586{,}6—572{,}8}_{579{,}7}$ (gemess. Max. 575,5)

III. $\underbrace{555{,}2—546{,}1}_{550{,}6}$; IV. $\underbrace{523{,}4—505{,}5}_{514{,}4}$; E. Abs. 441,7.

Reihenfolge der Intensität: III, IV, II, I.

Oxim des Pseudophylloerythrin-Esters.

0,1 g Ester wurde mit 0,5 g wasserfreiem Na_2CO_3 und 0,5 g Hydroxylaminchlorhydrat in Pyridin kurz aufgekocht. Die im Farbton umgeschlagene Lösung wurde filtriert, stark eingeengt und mit der doppelten Menge Alkohol versetzt. Daraus krystallisierte das Esteroxim in prachtvollen prismatischen Nadeln. Zur Analyse getrocknet bei 70°.

4,431 mg Subst.: 11,695 mg CO_2, 2,655 mg H_2O. — 3,545 mg Subst.: 0,397 ccm N (20°, 718 mm). — 4,271 mg Subst.: 1,785 mg AgJ (korr.).

$C_{33}H_{37}N_5O_3$	Ber.	C 72,47	H 6,57	N 12,47	OCH_3 5,62
	Gef.	„ 71,98	„ 6,70	„ 12,33	„ 5,52.

Semicarbazon des Pseudophylloerythrins.

0,1 g Pseudophylloerythrin wurde mit 1 g Semicarbazidchlorhydrat und 1 g Bariumcarbonat in 500 ccm Alkohol über Nacht gekocht. Auch hier schlägt die Farbe nach Ziegelrot um, das Semicarbazon entsteht quantitativ. Die Aufarbeitung geschieht über Äther, mit 7-proc. HCl wird das Semicarbazon völlig aus dem Äther entfernt, die Farbe der Salzsäure ist intensiv hellgrün, gegen starkes Licht rotgrün dichroitisch.

Digitized by Google

Auch hier wie beim Oxim muß sehr rasch gearbeitet werden, schon durch die 7-proc. Salzsäure wird die Spaltung des Semicarbazons bei längerem Stehen in der Kälte bewirkt. Beim Zurücktreiben in Äther flockt das Semicarbazon, sobald die Lösung schwach ammoniakalisch wird, völlig aus und kann dann nicht mehr in Äther gebracht werden. In diesem Fall filtriert man die Flocken ab, löst mit heißem Pyridin und bringt aus Pyridin-Äther zur Krystallisation. Die Krystalle sind hier außerordentlich klein und undeutlich ausgebildet.

Spektrum in Pyridin Äther:

I. 633,0—629,2; 631,1 II. 591,3—574,0; 582,6 III. 562,9—548,4; 555,6

IV. 526,9—509,4; 518,1 E. Abs. 459,1.

Reihenfolge der Intensität: III, IV, II, I.

1,815 mg Subst. (ohne Asche): 4,520 mg CO_2, 1,015 mg H_2O. — 3,020 mg Subst.: 0,412 ccm N_2 (17°, 718 mm).

$C_{31}H_{37}N_7O_3$	Ber.	C 69,11	H 6,31	N 16,61
	Gef.	„ 67,92	„ 6,26	„ 15,18.

Dioxim des Diacetyl-deuteroporphyrin-dimethylesters.

20 mg Diacetyldeuteroester wurden mit 0,2 g Hydroxylaminchlorhydrat und 0,2 g wasserfreiem Natriumcarbonat 15 Minuten in 10 ccm Pyridin am Rückfluß gekocht, die heiße Lösung filtriert und im Vakuum auf 1—2 ccm eingeengt. Durch vorsichtigen Zusatz von Alkohol konnte nach einigen Stunden eine prachtvolle Krystallisation in prismatischen Nadeln erhalten werden. Es wurde abfiltriert, ausgiebig mit Alkohol, Wasser und nochmals mit Alkohol gewaschen und bei 70° zur Analyse getrocknet.

Spektrum in Pyridin-Äther:

I. 632,9—621,3; 627,1 II. 601,3—599,5; 600,4 III. 587,8—567,6; gem. Max. 572,5

IV. 542,9—524,0; 533,4 V. 515,0—481,8; 493,4 E. Abs. 438,8.

Reihenfolge der Intensität: V; VI, III, I; II.

4,748 mg Subst.: 11,480 mg CO_2, 2,460 mg H_2O. — 3,675 mg Subst.: 0,412 ccm N_2 (19°, 727 mm).

Digitized by Google

$C_{36}H_{40}N_6O_6$	Ber.	C 66,22	H 6,18	N 12,87
	Gef.	„ 65,93	„ 5,79	„ 12,54

Semicarbazon des Diacetyl-deuteroporphyrin-dimethylesters.

0,1 g Diacetyldeuteroester wurde mit 1 g Semicarbazidchlorhydrat und 1 g Bariumcarbonat über Nacht in $^1/_2$ Liter Alkohol gekocht. Die Farbe der Lösung wird blutrot. Man filtriert vom Bariumcarbonat heiß ab, bringt in Äther und flockt durch Auswaschen des Alkohols mit Wasser das Semicarbazon großenteils aus. Die abfiltrierten Flocken werden in heißem Pyridin gelöst und durch Zusatz von wenig Äther zur Krystallisation gebracht.

Spektrum in Äther:

I. 633,5—623,3; 628,4 II. 587,1—569,1; 578,1 III. 545,3—530,2; 537,7

IV. 517,5—487,5; 502,5 E. Abs. 444,0.

Reihenfolge der Intensität: IV, III, II, I.

4,290 mg Subst. (Asche abgezogen): 9,545 mg CO_2, 2,375 mg H_2O. — 2,970 mg Subst.: 0,463 ccm N_2 (19°, 720 mm). — 2,085 mg Subst.: 1,315 mg AgJ (korr.).

$C_{38}H_{44}N_{10}O_6$	Ber.	C 61,92	H 6,02	N 19,02	OCH_3 8,41
	Gef.	„ 60,68	„ 6,19	„ 17,26	„ 8,14

Reduktion des Diacetyl-deuteroporphyrinesters.

0,1 g Diacetyl-deuteroporphyrin-dimethylester wurde mit einer Lösung von 1,4 g Natrium und 20 ccm abs. Alkohol und 1 ccm Hydrazinhydrat 6 Stunden im Bombenrohr auf 170° erhitzt. Nach dem Öffnen wurde der Inhalt der Silberhülse in Äther gegossen und mit verd. Salzsäure neutralisiert. Dabei geht ein Porphyrin in den Äther, das sich mit 2-proc. HCl wieder vollkommen extrahieren läßt. Nachdem von zahlreichen abgeschiedenen Flocken abfiltriert war, wurde die Lösung wieder in den Äther getrieben, der Äther mit destilliertem Wasser vollkommen neutral gewaschen und mit einem äußerst verdünnten Ammoniaklösung (2 Tropfen auf 1 Liter Wasser) das saure Porphyrin dem Äther entzogen. Trotz dieser mehrfachen Fraktionierung enthielt das Porphyrin, nachdem es abermals in Äther getrieben war, noch eine geringe Menge Chlorin als Verunreinigung. Der Äther wurde abgedampft und spektroskopisch die Identität mit Hämoporphyrin festgestellt, der erste Rotstreifen ist mit Mesoporphyrin identisch. Offenbar liegt ein Gemisch aus Hämo- und Mesoporphyrin vor, womit auch der Schmelzpunkt des Esters zu 165° übereinstimmt. Es tritt also scheinbar Reduktion des Acetyl- zum Äthylrest ein, teils Abspaltung genau so wie bei der Hämoporphyrinreaktion.[1])

[1]) H. Fischer, H. Helberger u. G. Hummel, H. **191**, 251 (1930).

Digitized by Google

Desoxophyllerythrin.

In einem Ansatz von 20 mg wurde, wie beim Diacetyldeuteroporphyrin beschrieben, 6 Stunden mit Hydrazin und Natriumalkoholat auf 170° im Bombenrohr erhitzt. Die Aufarbeitung, die analog über Äther vollzogen wurde, ergab ein Porphyrin, das bei der Fraktionierung spielend in 2-proc. Salzsäure geht und nach der Reinigung spektroskopisch mit Iso-phäoporphyrin a_3 vollkommen identisch war. Auch hier mußte von einem in geringer Menge entstandenen Chlorin abgetrennt werden. Das Porphyrin wurde mit Methylalkohol-Salzsäure verestert. Es krystallisierte aus Chloroform-Methylalkohol prachtvoll aus und zeigte unter dem Mikroskop dieselbe Krystallform wie der aus Phylloerythrin auf demselben Wege erhaltene Monocarbonsäureester. Schmelzp. 264°. (korr.)

2,324 mg Subst.: 6,470 mg CO_2, 1,470 mg H_2O.

$C_{34}H_{38}O_2N_4$ Ber. C 76,44 H 7,11 Gef. C 75,93 H 7,07

Einwirkung von Hydroxylamin auf Chloroporphyrin e_5.

0,1 g Chloroporphyrin e_5 wurde mit 1 g Hydroxylaminchlorhydrat und 1 g Bariumcarbonat in $^1/_2$ Liter Alkohol gekocht. Nach 3 Stunden war die Farbe olivgrün, nach 12 Stunden rein grün. Es wurde filtriert und in Äther gegossen. Der Äther färbt sich ebenfalls grün an, in dicker Schicht herrscht Dichroismus olivgrün nach rot. Mit 4-proc. Salzsäure läßt sich der grüne Farbstoff vollkommen ausziehen; die Salzsäure ist hellgrün gefärbt. Nach raschem Zurücktreiben in Äther wurde die Ätherlösung stark eingeengt und das neue Produkt in großen, grünen Krystallen (Fig. 4) erhalten.

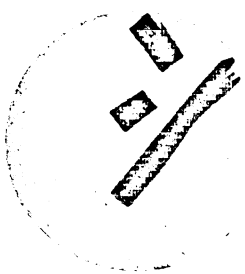


Fig. 4. Reaktionsprodukt von Chloroporphyrin e_5 mit Hydroxylamin.

Fig. 5. Zn-Salz des Pseudophylloerythrins.

Digitized by Google

Synthese des 1,3,5,6,7-Pentamethyl-2,4-diäthyl-8-propionsäureporphins.

0,35 g 3,4′-Dimethyl-4,3′-diäthyl-5-brom-5′-brommethyl-pyrromethen-bromhydrat und 0,25 g 3,3′,4′,5′-Tetramethyl-4-propionsäure-pyrromethen-bromhydrat wurden mit 2 g Bernsteinsäure[1]) bzw. 2 g Brenzweinsäure in einem Reagenzglas auf 120° erhitzt. Nach $^1/_4$ Stunde wurde die Temperatur langsam auf 140° gesteigert und nach weiteren 10 Minuten kurz auf 160° erhitzt. Beim Bernsteinsäureversuch wurde $^1/_4$ Stunde auf 210° erhitzt. Die auf 100° abgekühlte Schmelze wurde mit wenig Pyridin angerührt und diese Mischung in 25-proc. Salzsäure gegossen. Der Rest des Inhalts wurde durch Auskochen mit 25-proc. Salzsäure gewonnen. Die salzsaure Suspension blieb über Nacht stehen und wurde dann in Äther getrieben. Die Ätherlösung wurde reichlich mit destilliertem Wasser gewaschen, um größere Mengen noch darin enthaltenen Methens zu entfernen, dann mit 12-proc. Salzsäure die Gesamtmenge Porphyrin ausgezogen, die filtrierte salzsaure Lösung in frischen Äther zurückgetrieben und dieser sorgfältig säurefrei gewaschen. Nun wurde mit äußerst verdünnter Ammoniaklösung etwa in geringer Menge entstandenes Mesoporphyrin ausgewaschen und dann die Monocarbonsäure mit etwa 5-proc. NaOH als Natronsalz völlig ausgeflockt, abfiltriert und in 10-proc. HCl gelöst. Der Äther enthielt nur wenig Ätioporphyrin und den Rest unveränderten Methens. Die salzsaure Lösung der Monocarbonsäure wurde in Äther getrieben und nun nochmals das reine Natriumsalz ausgeflockt, dieses getrocknet und mit methylalkoholischer Salzsäure verestert. Schmelzpunkt des Esters in beiden Fällen 242° (korr.).

Spektrum in Pyridin-Äther:

I. $\underbrace{626{,}0—620{,}5;}_{623{,}2}$ II. M. 611,5; III. M. 596,4; IV. 581,8 . . .

[1]) Die Synthese des oben genannten Porphyrins wurde von Herrn Süs und Herrn Moldenhauer getrennt mit Bernsteinsäure bzw. Brenzweinsäure durchgeführt mit dem gleichen Endergebnis. Die Ausbeute war innerhalb der Fehlergrenze die gleiche.

Digitized by Google

569,8—566,3 (568,1); V. M. 559,8; VI. M. 545,6; VII. 538,3 . . . 532,8—524,3 (528,5) . . . 521,3; VIII. 509,1—482,1 (495,6); E. Abs. 430,4.

Reihenfolge der Intensität: VIII; VII, I, IV; II, III, V, VI.

Der 7. und 8. Streifen sind gegenüber Ätioporphyrin sowie Monocarbonsäure III eine Spur nach Rot verschoben.

4,623 mg Subst.: 12,675 mg CO_2, 2,985 mg H_2O. — 3,343 mg Subst.: 0,328 ccm N_2 (20°, 726 mm). — 3,407 mg Subst.: 1,576 mg AgJ (korr.). — 4,692 mg Subst.: 12,935 mg CO_2, 3,100 mg H_2O. — 2,163 mg Subst.: 0,910 mg AgJ (korr.).

$C_{33}H_{38}O_2N_4$	Ber.	C 75,82	H 7,33	N 10,73	OCH_3 5,93
	Gef.	„ 74,77	„ 7,20	„ 10,92	6,11
	Gef.[1])	„ 75,18	„ 7,39		5,55

Eisensalz des Pseudophylloerythrins.

0,1 g Pseudophylloerythrin wurde in 5 ccm Eisessig mit einem Tropfen konz. Salzsäure in Lösung gebracht, zum Sieden erhitzt und mit einer filtrierten siedenden Lösung von Ferroacetat und Natriumchlorid in Eisessig versetzt und aufgekocht. Beim Erkalten erscheint das Eisensalz sehr bald in Form einer undeutlich ausgebildeten Krystallisation, die sich gut absetzt. Es wurde abfiltriert und versucht aus Eisessig umzukrystallisieren, was jedoch an der außerordentlichen Schwerlöslichkeit scheiterte.

Spektrum in Pyridin-Äther (Hydrazinhydrat bewirkt hier keine Änderung des Spektrums zum Hämochromogen, sondern lediglich geringfügige Aufhellung):

I. . . . 585,0—561,5 (572,8) . . .; II. 541,0—521,7 (531,3); E. Abs. 468,4.

Reihenfolge der Intensität: I; II.

Zinksalz des Pseudophylloerythrins. 50 mg Pseudophylloerythrin werden in wenig Kubikzentimetern Eisessig in der Siedehitze gelöst und mit einer siedenden Lösung von Zinkacetat in Eisessig versetzt. Nach dem Erkalten krystallisiert das Zinksalz in nadelförmigen Prismen (Fig. 5) aus.

Verseifung von Chlorin-e-trimethylester.

350 mg Chlorin-e-trimethylester wurden in 1,2 ccm Pyridin gelöst und mit 10 g Kaliumhydroxyd in 18 ccm Methylalkohol

[1]) Bei der Bernsteinsäureschmelze erhalten.

Digitized by Google

gelöst, 30 Sekunden gekocht. Nachdem die Farbstoffe in Äther getrieben waren, wurde mit Salzsäure fraktioniert. Etwa $^1/_3$ ging in 1—2-proc. HCl, $^2/_3$ in 4-proc. HCl, eine kleine Menge olivbrauner Verunreinigungen blieb im Äther zurück. Die beiden Hauptfraktionen wurden getrennt in Äther getrieben und die ätherische Lösung stark eingeengt. Aus der Fraktion der 4-proc. Salzsäure wurde Chlorin e in einer Krystallisation von prismatischen Stäbchen erhalten.

Diese wurde abgesaugt und bei 50° zur Analyse getrocknet. Der Analyse nach scheint es sich um eine Anhydroform zu handeln.

4,106 mg Subst.: 10,325 mg CO_2, 2,430 mg H_2O. — 3,365 mg Subst.: 0,278 ccm N_2 (18°, 721 mm).

$C_{35}H_{38}O_6N_4$	Ber.	C 68,82	H 6,25	N 9,18	OCH_3 0,0
	Gef.	,, 68,91	,, 6,62	,, 9,20	,, 0,0.

Die Fraktion aus der 2-proc. HCl wurde abgedampft und zur Methoxylbestimmung gegeben. Der gefundene Wert würde auf einen Monomethylester stimmen.

4,907 mg Subst.: 1,74 mg AgJ (korr.).

Gef. OCH_3 4,69 .

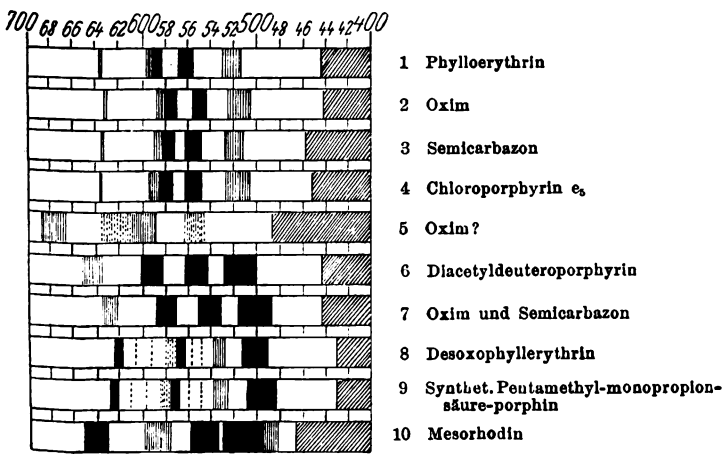


Fig. 6.

Digitized by Google

Die Bedeutung der Aldehyd-Dismutation für die Essiggärung;

von *Alfred Bertho* und *Kali Pada Basu.*

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Bayer. Akademie der Wissenschaften.]

(Eingelaufen am 18. November 1930).

In zwei früheren Arbeiten[1]) wurde dargelegt, daß die Dismutierungsleistung der Essigbakterien gegenüber Acetaldehyd nur für einen geringen Bruchteil der bei der Essiggärung auftretenden Essigsäure verantwortlich gemacht werden kann und daß ebenso wie gegenüber Alkohol auch gegenüber dem intermediär gebildeten Aldehyd in der Hauptsache Sauerstoff als Akzeptor wirkt und die Bildung der Essigsäure veranlaßt. Diese durch zahlreiche experimentelle Belege gestützte Auffassung war der von C. Neuberg, F. Windisch und E. Molinari[2]) vertretenen entgegengesetzt. Diese Autoren vertraten ursprünglich die Ansicht, daß auch unter aeroben Bedingungen *ausschließlich* die Dismutation des Aldehyds für den Vorgang der Essigbildung in Frage kommt. Molinari[3]) betonte aber demgegenüber neuerdings, daß bei tadelloser Aeration Aldehyd *und* Sauerstoff *in Wettbewerb* um den Aldehydwasserstoff treten. Als Hauptbeweisstück für ihre Auffassung führten Neuberg und Molinari an, daß es ihnen wiederholt gelungen sei, bei der Vergärung reinen Aldehyds unter aeroben Bedingungen in größeren Mengen Alkohol zu isolieren. Sie erklären dies damit, daß die Mutasewirkung der Alkoholdehydrasewirkung vorauseile und finden hierin auch eine Erklärung, warum sich im Gärprozeß kein Aldehyd an-

[1]) H. Wieland u. A. Bertho, A. **467**, 95—157 (1928); A. Bertho, A. **474**, 1—64 (1929).

[2]) Bio. Z. **166**, 454 (1925); Naturw. **13**, 993 (1925); **14**, 758 (1926).

[3]) Bio. Z. **216**, 187 (1929).

Digitized by Google

sammle. Aus der Literatur sind bis vor kurzem keine Versuche Neubergs und seiner Mitarbeiter bekannt geworden, wo unter *optimalen* Bedingungen der Sauerstoffversorgung, wie sie in unseren Versuchen gewählt worden waren, die Alkoholbildung geprüft wurde. Derartige Versuche sind neuerdings von E. Simon[1]) mit Bacterium pasteurianum im Neubergschen Institut durchgeführt worden.

In Fortsetzung unserer früheren ausführlichen Untersuchungen haben wir vor Jahresfrist unter den bisher gewählten optimalen Bedingungen der Sauerstoffversorgung und in möglichster Anpassung an die Simonschen Versuche[2]) ebenfalls Versuche darüber angestellt, ob nennenswerte Mengen Alkohol bei der Umwandlung des Aldehyds in Essigsäure unter dem Einfluß des Essigferments entstehen. *Wir erwarteten hierbei eine Alkoholmenge, die nicht über den Betrag hinausging, wie er nach der Dismutierungsleistung der Bakterien unter anaeroben Bedingungen, die übereinstimmend von* Neuberg und Windisch[3]) (bei Gegenwart oder Abwesenheit von Calciumcarbonat) *und uns*[4]) (bei Gegenwart oder Abwesenheit von Acetatpuffer p_H 5,6) *bestimmt worden war, zu erwarten ist.* Diese Dismutierungsleistung war unter *anaeroben* Bedingungen ermittelt worden. Es wurde von uns früher gezeigt, daß sie bei Zugrundelegung der ermittelten Werte für den *aeroben* Versuch bei weitem nicht ausreicht, die entstandene Essigsäuremenge zu erklären. Da es sinnwidrig wäre, daß eine für den anaeroben Zellstoffwechsel typische Reaktion, die Dismutierung, unter aeroben Bedingungen erheblich rascher verliefe, wird die Verwendung ihrer unter anaeroben Bedingungen ermittelten Reaktionsgeschwindigkeit für eine Betrachtung unter aeroben

---

[1]) Bio. Z. **244**, 253 (1930). Vgl. auch Nachschrift Bio. Z. **216**, 215 (1929).

[2]) Herr Prof. Neuberg hatte die Liebenswürdigkeit, uns eine Einsichtnahme in einen Teil des Versuchsmaterials von Herrn Dr. Simon zu gestatten. A. B.

[3]) Bio. Z. **166**, 471 ff. (1925).

[4]) A. **467**, 144 ff. (1928); **474**, 57 (1929).

Digitized by Google

Verhältnissen gerechtfertigt. Diese Überlegungen sind ausschlaggebend gewesen, um die geringe Bedeutung der Mutasewirkung bei der Essiggärung zu erkennen. Durchaus in Übereinstimmung damit steht die Tatsache, daß, als Alkohol den Essigbakterien im aeroben Versuch als Donator dargeboten wurde, bisweilen größere Mengen Aldehyd gefunden wurden, die nicht auftreten dürften, wenn die Dismutierung der Dehydrierung, die in diesem Fall allein den Alkohol beträfe, vorauseilt. Wenn andererseits diese Ansammlung von Aldehyd in anderen Fällen nicht in diesem hohen Maße beobachtet wurde, manchmal praktisch überhaupt ausblieb, dann kommt darin nur die große Affinität des Aldehyds zur Dehydrase[1]) zum Ausdruck.

Überdies haben wir bei einer großen Reihe von Barcroft-Versuchen verschiedener Dauer, in denen Aldehyd bei optimaler Sauerstoffversorgung den Bakterien zur Oxydation dargereicht wurde, niemals eine wesentliche Unterbilanz an Sauerstoff im Vergleich zur gebildeten Essigsäure beobachtet, wie sie festzustellen sein müßte, wenn infolge des Vorauseilens der Mutasewirkung über die Dehydrasewirkung auf dismutativem Weg gebildeter Alkohol nur einer teilweisen Dehydrierung anheimfiele und somit in größerer Menge angesammelt würde.

In bester Übereinstimmung mit unseren bisherigen Befunden ergab sich erwartungsgemäß, daß in den nachfolgenden Versuchen, in denen in größeren Ansätzen in Alkoholbildung unter aeroben (und vereinzelt auch anaeroben) Bedingungen studiert wurde, *Alkoholmengen gefunden wurden, wie sie nach der übereinstimmend von Neuberg und Mitarbeitern und uns ermittelten Dismutierungsleistung der Essigbakterien erwartet werden müssen.* Diese Mengen dürfen im aeroben Versuch kleiner sein als im anaeroben, da im letzteren Fall eine Weiteroxydation des Alkohols nicht möglich ist. Die Versuchsdauer betrug stets etwa 15 Minuten, die Temperatur 28—30°. Nach dieser Zeit war ein großer Teil des Aldehyds noch unverändert vorhanden. Unter

[1]) A. 474, 40 (1929).

Digitized by Google

diesen Bedingungen besteht, wie auch E. Simon feststellte, am ehesten die Möglichkeit, den auf dismutativem Weg gebildeten Alkohol zu fassen, ehe er der Dehydrierung anheimgefallen war. Unsere Versuche sind sowohl bei Gegenwart von Calciumcarbonat, als auch im saueren Bereich durchgeführt worden. Im letzteren Fall unterblieb in den meisten Versuchen ein Zusatz von Puffer; die sauere Reaktion kam durch Eigensäuerung der Bakterien zustande. Bei Versuchsende ergab sich in diesen Fällen ein p_H von 3,5—4. Ein Versuch mit Acetatpuffer p_H 5,6 wurde ebenfalls durchgeführt. Aus allen diesen Versuchen geht hervor, daß der in Frage kommende p_H-Bereich in quantitativer Hinsicht keine Unterschiede bedingt, ganz in Übereinstimmung mit früheren Feststellungen, daß Sauerstoffaufnahme[1]) und Dismutierung (vgl. oben) in eben diesem Bereich nicht wesentlich variieren. Die aufgefundenen *Alkoholmengen,* die, wie erwähnt, die Grenze des anaeroben Dismutierungsalkohols nicht überschritten, betrugen *2—10 Proc.* der unter Zugrundelegung der Dismutierungsgleichung theoretisch zu erwartenden Menge.

E. Simon[2]) hat die Alkoholbildung bei optimaler Sauerstoffversorgung in Gegenwart von Calciumcarbonat und später bei Gegenwart von Acetatpuffer p_H 5.53 studiert. Dieses letztere p_H entsprach nahezu demjenigen unserer früheren Versuche. Simon findet in seinen Versuchen mit *Calciumcarbonat,* also bei neutraler Reaktion, Alkoholmengen, die zwischen 4 und 14 Proc. des umgesetzten Aldehyds betragen. Unter Zugrundelegung der Dismutierungsgleichung sind also rund *8—28 Proc. der theoretisch zu erwartenden Alkoholmenge* entstanden. Andererseits ergaben seine Versuche bei Gegenwart von *Acetatpuffer*, daß die Ausbeuten an Alkohol zwischen *0,8 und 2,9 Proc. der Theorie* (bei Annahme der Dismutierung) lagen. Simon schließt daraus, daß im sauren Milieu die Mutasewirkung schwächer ist. Sie müßte demnach bei *neutraler Reaktion gerade 10mal stärker sein, als bei sauerer,* sofern man die Annahme macht, daß derjenige

[1]) A. **467**, 106 (1928). [2]) Bio. Z. **224**, 278 (1930).

Digitized by Google

unter den Bedingungen des Versuchs zweifellos nicht allzu große Anteil des auf dismutativem Wege gebildeten Alkohols, der bereits der Alkoholdehydrasewirkung verfallen ist, in beiden Fällen prozentual gleich ist. Eine derartige Feststellung steht in glattem Widerspruch zu der von Neuberg und Mitarbeitern und uns (S. 27, Anm. 3 und 4) in früheren Versuchen festgestellten Dismutierungsleistung.[1]) Sie findet keine Bestätigung in den vorliegenden Versuchen.

Die erwähnten Prozentzahlen sind als Vergleichsbasis ungeeignet. Sie gestatten keine Aussage über die *absolute Geschwindigkeit* der Dismutierung. Wir wählen daher, um einen Vergleich mit unseren nachfolgenden Beobachtungen anstellen zu können, als Vergleichsbasis die pro Gramm Bakterien und Stunde auf dismutativem Wege gebildete Menge Alkohol, in gleicher Weise wie es von unserer Seite, allerdings unter Zugrundelegung der im gleichen Molverhältnis wie Alkohol gebildeten Menge Essigsäure bisher geschehen ist.

Wir finden in einem Versuch mit *Calciumcarbonat* unter *aeroben* Bedingungen eine Alkoholbildung von *5,25 mg* pro Gramm Bakterien und Stunde, in einem zweiten mit einer anderen Kultur *13,05 mg* pro Gramm Bakterien und Stunde, während der dem letzteren entsprechende, auch im Bak-

[1]) Weitere einwandfreie Belege sind aus einer Arbeit von C. Neuberg u. M. Kobel, Ph. Ch. **139**, 631 (1928) (Haberband) zu entnehmen. Aus den an dieser Stelle (S. 637—639) aufgeführten Daten und Kurvenbildern die Acetaldehyddismutierung von Bacterium pasteurianum unter anaeroben Bedingungen betreffend, ergibt sich, daß *in neutralem und in saurem Milieu* (mit und ohne Carbonat) *die Dismutierungsgeschwindigkeiten, zumal im ersten Reaktionsintervall, nicht verschieden sind.* Aus Tab. 1 und Figg. 4—6 lassen sich folgende Werte ermitteln: mit Carbonat 32,3, 25,6, 36,3; ohne Carbonat 36, 29, 27 mg Alkohol pro Gramm Bakterien und Stunde. Die betreffenden Versuche sind bei 37° C durchgeführt. Da der Temperaturkoeffizient der Dismutierungsreaktion rund 2 ist [A. **474**, 60 (1929)], erniedrigen sich diese Werte für Temperaturen von 28—30° C um nicht ganz die Hälfte. Die Mengenverhältnisse und Konzentrationen liegen im selben Bereich wie in unseren nachfolgenden Versuchen. Deren Ergebnisse und ebenso unsere früheren Befunde sind somit durch diese Arbeit bestätigt.

Digitized by Google

terienmaterial durchaus identische *anaerobe* Ansatz eine Alkoholbildung von *25,65 mg* pro Gramm und Stunde aufweist.

Drei *aerobe* Versuche *ohne* jeglichen (*Carbonat-* oder *Puffer*)-Zusatz lieferten *10,5, 3,9, 25,8 mg* pro Gramm Bakterien und Stunde, ein *aerober* Versuch bei Gegenwart von *Acetatpuffer* (p_H 5,6) *24,8 mg* pro Gramm und Stunde.

Die angeführten Dismutierungsleistungen sind sowohl bei neutraler, als auch bei saurer Reaktion von der Größe, wie wir sie früher fanden. Ein grundsätzlicher Unterschied in der Alkoholbildung bei neutralem oder sauerem p_H ist nicht erkennbar. Der Wert der anaeroben Dismutierung wird bei der Dismutierung unter aeroben Verhältnissen offenbar nicht überschritten.

Daß mehrere Werte an der obersten Grenze der Dismutierungsleistung liegen, hängt damit zusammen, daß im allerersten Reaktionsintervall (etwa 15 Minuten) die Dismutierungsleistung am höchsten ist, während die früher von uns ermittelten Werte Durchschnittswerte aus mehreren Stunden darstellen und daher im allgemeinen niederer sind.[1])

Wir haben uns durch Kontrollversuche, in denen die anreichernde Destillation mit ähnlichen Mengen Alkohol und Aldehyd durchgeführt wurde, wie wir sie in unseren Versuchen auffanden, vergewissert, daß unsere Bestimmungsmethoden zuverlässig sind. Unser Bakterienmaterial entstammte ein und derselben Stammkultur von *Bacterium pasteurianum*, die auch schon in unseren früheren Versuchen benutzt worden war (Materialbereitung vgl. dort). Die einzelnen Züchtungen wurden sorgfältig durch Differenzfärbung nach Gram kontrolliert. Da, wie wir fanden, die Bakterien unter den Bedingungen unserer Versuche doch ohne Gegenwart von Aldehyd eine kleine Menge einer Substanz liefern, die durch die Zeiselbestimmung festgestellt werden kann (S. 32), ist an unseren direkt ermittelten Alkoholwerten eine kleine Korrektur angebracht.

Aus den Versuchen Simons bei Gegenwart von *Carbonat* (II—XV auf S. 280/281 a. a. O.) ergeben sich folgende, mit unseren obigen direkt vergleichbaren Werte: 84, 97, 34, 63, 33, 116, 134, 86, 140, 122, 91, 133, 66, 79 mg Alkohol pro Gramm Bakterien und Stunde. Diese Werte sind im Durchschnitt wesentlich höher als die entsprechenden unserer Versuche (vgl. oben). Für die Versuche bei Gegen-

[1]) Vgl. Kurvenbilder in der zitierten Arbeit von C. Neuberg und M. Kobel.

Digitized by Google

wart von *Acetatpuffer* p_H 5,53 lassen sich aus der Simonschen Arbeit (S. 283/284 a. a. O.) folgende Werte ermitteln: 12, 14, 4, 6, 9, 8, 11, 11, 11, 12 mg Alkohol pro Gramm Bakterien und Stunde. Dieses letztere Resultat stimmt mit den von uns in der vorliegenden Arbeit und in früheren Untersuchungen ermittelten, ebenfalls direkt vergleichbaren Werten genügend überein. Es bildet eine vollkommene Bestätigung unserer wiederholt dargelegten Auffassung vom Wesen der Essiggärung. Die Beobachtung Simons, daß unter aeroben Bedingungen bei neutraler Reaktion eine rund 10mal größere Dismutierung auftritt als in sauerer, vermögen wir an unserem Bakterienstamm nicht zu bestätigen.

Die einzelnen Bakterienkulturen sind durch römische Ziffern bezeichnet.

Versuche unter Zusatz von Calciumcarbonat.

Mit dem Bakterienmaterial I wurden zwei Schüttelversuche angestellt:

1. mit Bakterien allein,
2. mit Bakterien und Aldehyd

} bei Gegenwart von Calciumcarbonat

und jeweils nach anreichender Destillation und event. Entfernung des Aldehyds im letzten Destillat nach Zeisel-Fanto der Alkohol bestimmt.

3. Ein weiterer Destillationsversuch wurde nur mit entsprechenden Mengen Aldehyd allein angestellt, um auch in diesem Fall das Ergebnis der Zeiselbestimmung zu ermitteln.

12. 11. 29. 1. 5 gewöhnliche Flüssigkeitsflaschen von je 500 ccm Inhalt wurden jeweils folgendermaßen beschickt: 8 ccm Bakteriensuspension (= 157,6 mg, Bact. pasteurianum I, 17 Tage alte Kultur, geerntet am 11. 11. 29., 19,7 mg/ccm), *0,5 g* $CaCO_3$, 82 ccm Wasser, insgesamt etwa 90 ccm. Die Flaschen wurden im Wasserthermostaten (Temperatur 28,0°) kräftig bewegt, 120—140 Hin- und Hergänge in der Minute. Die Luft hatte ungehindert Zutritt. Nach 15minutigem Schütteln wurden alle fünf Inhalte anreichernd destilliert. Gute Kühlung. Gefunden wurde eine Jodsilbermenge, die *2,1 mg* Alkohol entsprach, die demnach aus 0,788 g Bakteriensubstanz herrührten.

Bei der Annahme, daß der Alkohol aus zelleigener Substanz der Bakterien gebildet wird, ergäbe sich pro Gramm Bakterien eine Alkoholmenge von 2,67 mg. Dieser

Digitized by Google

Wert wird im folgenden stets zur Ermittlung eines Korrekturgliedes benutzt.

14. 11. 29. 2. Bakt. I. 5 Flaschen waren jeweils folgendermaßen beschickt: 10 ccm Bakteriensuspension (= 197 mg), 6 ccm Aldehydlösung (enthaltend 110 mg Aldehyd), *0,5 g* $CaCO_3$, 74 ccm Wasser, insgesamt 90 ccm. Aldehydkonz. $^m/_{36}$. Temperatur 28,0°. Bis auf die Aldehydlösung befand sich das Reaktionsgemisch zum Temperaturausgleich etwa 10 Minuten vor Versuchsbeginn im Thermostaten. Dann wurde die Aldehydlösung zugegeben. Nach 15minutigem Schütteln wurden die fünf Inhalte vereinigt und sofort anreichernd destilliert. Das letzte Destillat, in dem sich der gesamte Alkohol und außerdem Aldehyd befand, wurde zur Entfernung des Aldehyds mit Silberoxyd geschüttelt und dann der Zeiselbestimmung unterworfen. Gefunden wurden 3,92 mg Alkohol.

Die eingesetzten 0,985 g Bakterien hatten somit 3,92 – 2,63 = 1,29 mg Alkohol (vgl. oben) nach 15minutigem Schütteln gebildet. Dementsprechend erzeugt *1 g Bakterien in der Stunde 5,25 mg Alkohol* unter *aeroben* Bedingungen, ein Wert, der der üblichen Dismutierungsleistung nahekommt.[1])

3. Die Zeiselbestimmung mit Aldehyd ergab keine nennenswerte Menge Jodsilber.

3 Barcroft-Gefäße, 1 Thermometer-Kontrollgefäß. Temperatur 30,0°. Die Ansätze betrugen $^1/_{10}$ der Ansätze vom Versuch 2 am 14. 12. 29, bestanden also aus 1 ccm Bakteriensuspension (= 19,7 mg), 0,6 ccm Aldehydlösung (= 11 mg), 7,4 ccm Wasser, insgesamt 9 ccm. Aldehydkonz. $^m/_{36}$. Vor der Ablesung liefen die Gefäße 15 Minuten blind. Die Abnahme der Ausschläge rührt von der Verarmung an Aldehyd her. 1 g Bakterien verbraucht pro Stunde gegenüber Aldehyd als Donator eben 100 ccm O_2. Diese Leistung entspricht der Leistung des Bakterienmaterials aus früheren Versuchen.[2])

Minuten	1 cmm	2 cmm	3 cmm
5	165	159	170
10	169	152	161
15	146	135	147
20	106	102	108

[1]) Vgl. A. 474, 57 u. 17 (1929).

[2]) A. 474, 57 (1929).

Digitized by Google

Aus dem Sauerstoffverbrauch und der ermittelten Dismutierungsleistung läßt sich der Aldehydumsatz in den großen Versuchsansätzen bestimmen.

0,985 g Bakterien verbrauchen in 15 Minuten 24,6 ccm Sauerstoff. Dies entspricht 97 mg Aldehyd. Durch Dismutierung verschwinden in 15 Minuten 2,5 mg Aldehyd; dieser Wert läßt sich aus der gebildeten Alkoholmenge allerdings ohne Berücksichtigung der Weiteroxydation des Alkohols ermitteln. In 15 Minuten waren somit von den eingesetzten 550 mg Aldehyd rund 100 mg verbraucht worden.

Unter Zugrundelegung der Dismutierungsgleichung ergibt sich, daß 52 mg Alkohol bei ausschließlicher Dismutierung im Versuch hätten entstanden sein müssen. Gefunden wurden nach Abzug der Korrektur 1,29 mg Alkohol, das sind *2,5 Proc.* der nach der Dismutierungsgleichung theoretisch möglichen Menge.

Mit den Bakterien II wurde in der gleichen Versuchsanordnung wie oben die Alkoholbildung *unter reinstem Stickstoff* (1) und wie bisher beschrieben *unter Luft* (2) verfolgt.

Die Bakterien II waren am 25. 11. 29 geerntet, eine vier und eine sieben Tage alte Kultur wurden dabei vereinigt. 10,7 mg/ccm. Es waren in beiden Versuchen je 5 Flaschen, die jeweils 20 ccm Suspension (214 mg), 6 ccm Aldehydlösung (110 mg), *0,5 g* $CaCO_3$ und 64 ccm Wasser enthielten, Gesamtvolumen etwa 90 ccm.

26. 11. 29. 1. *Unter Stickstoff.* Die 5 Flaschen wurden mit doppelt durchbohrten Gummistopfen versehen, deren eine Bohrung einen Hahntrichter und deren andere ein bis auf den Boden des Gefäßes reichendes Einleitungsrohr mit Hahn aufnahm. Mit Ausnahme der Aldehydlösung wurden die Reaktionsgemische zunächst eingefüllt, die Flaschen in den Thermostaten, Temperatur 28,0°, verbracht und bei gleichzeitigem Schütteln durch jede Flasche 12 Minuten lang ein kräftiger Strom reinsten Stickstoffs geleitet. Durch die Hahntrichter wurde hierauf die Aldehydlösung zugelassen (Versuchsbeginn) und das Schütteln 15 Minuten fortgesetzt. Die Inhalte wurden dann vereinigt und schleunigst anreichernd destilliert. Bis zum Sieden verstrichen etwa 8 Minuten. Gefunden wurden 9,72 mg Alkohol.

Die insgesamt eingesetzten 1,07 g Bakterien lieferten demnach in 15 Minuten 9,72 − 2,86 = 6.86 mg Alkohol. *1 g Bakterien erzeugt pro Stunde 25,65 mg Alkohol* unter *anaeroben* Bedingungen. Dieser Wert kommt dem früher beobachteten höchsten Dismutationswert[1]) sehr nahe.

[1]) A. 474, 17 (1929).

Digitized by Google

27. 11. 29. 2. *Unter Luft.* Der Versuch war in allen Einzelheiten dem obigen analog. Der Zeitpunkt der Aldehydzugabe entsprach dem Versuchsbeginn. Vorher befanden sich die Flaschen einige Zeit im Thermostaten. Die Zeiselbestimmung ergab *6,35 mg* Alkohol. *Pro Gramm und Stunde wurden demnach 13,05 mg* Alkohol unter *aeroben* Bedingungen gebildet. Dieser Wert ist offensichtlich etwas kleiner als im vorhergehenden anaeroben Versuch.

Die nachfolgenden drei Versuche bezwecken die Aufstellung einer Gesamtbilanz für den Aldehydumsatz. Es wurden besonders große Barcroft-Gefäße benutzt. Auf diese Weise wurde es möglich, die verbrauchten Sauerstoffvolumina einerseits, noch vorhandenen Aldehyd, den gebildeten Alkohol und neugebildete Essigsäure andererseits zu ermitteln.

Versuche in Barcroftapparaten mit Brodie-Lösung als Manometerflüssigkeit.

Bakt. III vom 6. 12. 29. 9,4 mg/ccm, 9 Tage alte Kultur.

Ohne Carbonatzusatz und ohne Puffer.

9. 12. 29. 1. Versuch. 5 große Barcroftapparate, ein weiterer als Temperaturkontrolle. Die Gefäßvolumina betrugen zwischen 106 und 167,5 ccm.

Ansatz pro Gefäß: 20 ccm Bakt. Susp. (0,188 g), 25 ccm Wasser, 3 ccm Aldehydlösung (66,77 mg Aldehyd. Conc. $m/_{32}$); insgesamt 48 ccm, Temp. 28,1°. Die Gefäße waren gut austemperiert und wurden kräftig bewegt. Der Zeitpunkt der Aldehydzugabe entsprach dem Versuchsbeginn. Der Versuch selbst dauerte 13 Minuten. Während dieser Zeit wurden die Manometerausschläge mehrmals abgelesen. Hierbei ist sehr rasches Arbeiten erforderlich. Durchschnittlicher Sauerstoffverbrauch pro Röhre 4,45 ccm. In einem Barcroftgefäß wurde sofort nach Versuchsende die gebildete Essigsäure mit $^n/_{10}$-Essigsäure und Phenolphtalein aus der Mikrobürette titriert. Nach Abzug des Blindwertes ergab sich ein Wert von 4,10 ccm $^n/_{10}$-Essigsäure. Die Inhalte der vier anderen Röhren wurden vereinigt, sofort anreichernd destilliert und nach der Entfernung des Aldehyds zur Alkoholbestimmung verwendet. Sie erhielten 3,73 mg Alkohol. In einem Gefäß waren demnach 0,933 mg Alkohol entstanden.

Die Bilanz einer Röhre stellt sich daher wie folgt:

Digitized by Google

Angewendete Menge Aldehyd	151,75 ccm	$^m/_{100}$
Gefundene Menge Essigsäure	41,00 „	„
„ „ Alkohol	2,03 „	„

Der unveränderte Aldehyd wurde in diesem und dem folgenden Versuch nicht bestimmt.

Der Verbrauch an O_2 in einer Röhre betrug im Mittel 4,45 ccm, 41,0 ccm $^m/_{100}$-Essigsäure entsprechen 4,59 ccm Sauerstoff, so daß also hinsichtlich der Sauerstoff-Essigsäurebilanz Übereinstimmung erzielt ist. Überdies müßte noch eine der Alkoholbildung äquivalente Menge Essigsäure als Dismutierungsessigsäure in Abzug gebracht werden. Demnach produziert 1 g Bakt. in der Stunde 0,60 g Essigsäure, was einem Sauerstoffverbrauch von 112 ccm entspricht. Diese Leistung ist die übliche.[1]) Nach Abzug der Korrektur (Alkoholwert der Bakterien), ergibt sich eine tatsächliche Alkoholbildung von 0,426 mg pro Barcroftgefäß entsprechend 0,93 ccm $^m/_{100}$ Alkohol.

Es werden somit *pro Gramm Bakterien und Stunde 10,5 mg Alkohol* gebildet. Die entstandene Menge Alkohol entspricht *4,3 Proc.* der nach der Dismutierungsgleichung aus dem verschwundenen Aldehyd theoretisch zu erwartenden.

11. 12. 29. *2. Versuch.* Ansätze und Bedingungen analog 1. Bakt. III. Versuchsdauer 15 Min. Temp. 28,2°.

Bilanz pro Barcroftgefäß:

Angewendete Menge Aldehyd	151,75 ccm	$^m/_{100}$
Gefundene Menge Essigsäure	42,1 „	„
„ „ Alkohol	1,50 „	„

Durchschnittssauerstoffverbrauch einer Röhre: 5,3 ccm. 42,1 ccm $^m/_{100}$-Essigsäure entsprechen 4,71 ccm Sauerstoff. 1 g Bakt. erzeugt pro Stunde 0,54 g Essigsäure, was einem Sauerstoffverbrauch von 101 ccm entspricht.[2]) Alkoholbildung (korr.) pro Barcroftgefäß 0,40 ccm $^m/_{100}$-Alkohol. *3,9 mg Alkohol werden pro g Bakterien und Stunde gebildet.*

Die entstandene Alkoholmenge entspricht *1,9 Proc.* der nach der Dismutierungsgleichung theoretisch zu erwartenden.

In den beiden vorausgehenden und in dem nachfolgendem Versuch wurde bei Versuchsende ein p_H ermittelt, das zwischen 3,5 und 4 lag.

Versuch in Barcroftgefäßen mit Quecksilber als Manometerflüssigkeit.

Im nachfolgenden Versuch und in den weiteren wurde die Destillationsvorrichtung, wie sie Neuberg zur Acetaldehydbestimmung be-

[1]) A. a. O. [2]) A. a. O.

Digitized by Google

nutzt, verwendet. Acetaldehydbestimmung nach Ripper. Blindtitrationen ergaben nahezu theoretische Werte.[1])

Bakt. IV vom 18. 2. 29. 4 Tage alte Kultur, 7,25 mg/ccm.

19. 12. 29. Barcroftgefäße, ein Kontrollgefäß. Temp. 27,95° C.

Ansatz: 3 ccm Acetaldehydlösung, enthaltend 62,51 mg (=142,08 ccm $^{m}/_{100}$), 25 ccm Bakteriensuspension (= 0,181 g), 20 ccm Wasser, insgesamt 48 ccm. Dauer des Schüttelns 15 Min. Die Ansätze waren etwa $^{m}/_{34}$ an Aldehyd. *Ohne Carbonatzusatz.*

Die Inhalte von 2 Gefäßen wurden sofort nach Versuchsende mit $^{n}/_{10}$-Lauge titriert. Die Inhalte der 3 anderen Gefäße wurden zur Aldehyd- und Alkoholbestimmung verwendet.

Die Gesamtbilanz einer Röhre stellt sich wie folgt:

Angewandter Acetaldehyd	142,08 ccm	$^{m}/_{100}$
Wiedergefundener Aldehyd	88,83 „	„
Essigsäurebestimmung . .	47,80 „	„
Alkoholbestimmung . . .	3.60 „	„
insgesamt	140,23 ccm	$^{m}/_{100}$.

Der Durchschnittssauerstoffverbrauch einer Röhre betrug 5,8 ccm. 47,8 ccm $^{m}/_{100}$-Essigsäure entsprechen 5,36 ccm O_2. Demnach erzeugt 1 g Bakt. pro Stunde 0,695 g Essigsäure (s. o.), was einem normalen Sauerstoffverbrauch von 119 ccm entspräche.

Die Alkoholbildung pro Barcroftgefäß beträgt in 15 Min. unter Berücksichtigung der Korrektur 3,60—1,05 ccm = 2,55 ccm $^{m}/_{100}$ oder 1,17 mg Alkohol. *1 g Bakt. erzeugt demnach pro Stunde 25,8 mg Alkohol.* Aus den verschwundenen 50,35 ccm $^{m}/_{100}$-Aldehyd sind 2,55 ccm $^{m}/_{100}$-Alkohol entstanden, das sind *10,2 Proc.* der nach der Dismutierungsgleichung zu erwartenden Menge.

Versuch mit Acetatpuffer p_H 5,6.

23. 7. 30. Bakt. VII vom 23. 7. 30. 8 Tage alte Kultur. Temp. 29,0°.

5 Flüssigkeitsflaschen von 500 ccm Inhalt, die jeweils folgendermaßen beschickt waren: 20 ccm Bakteriensuspension (= 184 mg); 10 ccm $^{m}/_{5}$-Acetatpuffer p_H 5,6; 40 ccm Wasser; 20 ccm Aldehydlösung (= 192 mg Aldehyd, insgesamt 90 ccm.

Die Flaschen wurden im Thermostaten heftig bewegt. Aldehydzugabe: Versuchsbeginn. Versuchsdauer 16 Min. Nach anreichernder

[1]) Vgl. Joachim Wagner, Bio. 194, 441 (1928).

Digitized by Google

Destillation unter Zusatz von Calciumcarbonat und Entfernung des Aldehyds mit Silberoxyd wurde im letzten Destillat der Alkohol bestimmt.

Sämtliche 5 Inhalte lieferten 8,53 mg Alkohol. Nach Abzug des Alkoholwertes für die Bakterien bleiben 6,07 mg Alkohol. *1 g Bakterien erzeugt somit pro Stunde 24,8 mg Alkohol.*

Versuche mit Alkohol und Aldehyd.

Wir haben außerdem in größeren Ansätzen auch Alkohol als Donator benutzt, und zwar teilweise bei gleichzeitiger Gegenwart von Aldehyd und teilweise allein. Auch in diesen Fällen wurde bei Versuchsende Alkohol, Aldehyd, Essigsäure sowie durch Barcroftmessung der verbrauchte Sauerstoff ermittelt. Es ergaben sich keinerlei Befunde, die im Widerspruch mit früheren und den obigen Feststellungen stehen.

A. *Alkohol und Aldehyd ohne Carbonat oder Pufferzusatz.*

11. 1. 30. Bakt. IV vom 18. 12. 29. 4 Tage alte Kultur. Drei 500 ccm-Flüssigkeitsflaschen erhielten jeweils folgenden Ansatz:

20 ccm Bakt. Susp. (= 145 mg), 43 ccm Wasser, 7 ccm Alkohollösung (33,2 mg = 72,1 ccm $^{m}/_{100}$ Alkohol. Conc. $^{m}/_{110}$), 10 ccm Aldehydlösung (32,0 mg = 72,7 ccm $^{m}/_{100}$ Aldehyd. Conc. $^{m}/_{110}$); insgesamt 80 ccm.

Die Flaschen samt Inhalt waren einige Zeit vor Versuchsbeginn in den Thermostaten gebracht worden. Temp. 28,4°. Aldehyd- und Alkohollösung wurden gemeinsam zugegeben: Zeitpunkt des Versuchsbeginns. Der Versuch dauerte 15 Minuten. Hiernach wurde ein Inhalt sofort mit $^{n}/_{10}$-Lauge titriert. Die beiden anderen Ansätze wurden unter den von Neuberg angegebenen Vorsichtsmaßregeln destilliert, wobei zur augenblicklichen Stoppung der Bakterientätigkeit so verfahren wurde, daß die beiden Flascheninhalte durch einen Tropftrichter in das Destillationsgefäß hineingelassen wurden, das bereits 200 ccm siedendes Wasser enthielt. Ein aliquoter Anteil des ersten Destillats diente zur Aldehydbestimmung nach Ripper, der Hauptteil wurde anreichernd destilliert und als das notwendige kleine Volumen erreicht war, der Zeiselbestimmung unterworfen.

Die Umsätze in einer Flasche ergeben sich wie folgt:

Ursprünglich vorhanden:	72,1 ccm $^{m}/_{100}$ Alkohol
	72,7 ccm $^{m}/_{100}$ Aldehyd
insgesamt	144,8 ccm

Nach 15-minutiger Versuchsdauer gefunden:

Digitized by Google

24,2 ccm $^{m}/_{100}$ Alkohol
9,4 „ $^{m}/_{100}$ Aldehyd
108,8 „ $^{m}/_{100}$ Essigsäure (Blindverbrauch berücksichtigt)
142,4 ccm $^{m}/_{100}$

Die Übereinstimmung ist sehr gut; die Möglichkeit, in den *gleichen* Ansätzen den Sauerstoffverbrauch kennen zu lernen, ist hier nicht gegeben, jedoch wurde mit demselben Substrat in kleineren Mengenverhältnissen eine Barcroft-messung durchgeführt (s. nächster Versuch Ansatz 1). Außerdem wurde gleichzeitig der Sauerstoffverbrauch derselben Bakterienmenge gegenüber $^{m}/_{110}$-Aldehyd (2) und $^{m}/_{110}$-Alkohol (3) ermittelt. Da die Gefäße 10 Minuten für den Temperaturausgleich blind liefen, ging das erste für einen Vergleich maßgebliche Reaktionsintervall verloren.

13. 1. 30. Bakt. IV. 3 Barcroftgefäße, eine Temperaturkontrolle. Die Gefäßinhalte betrugen 8 ccm ($^{1}/_{10}$ des obigen Ansatzes):

	1	2	3
Bact. susp.	2 (= 14,5 mg)	2	2
Wasser	4,3	4,3	4,3
Alkohol	0,7 (= 3,32 mg)	—	0,7
Aldehyd	1,0 (= 3,2 mg)	1,0	—

Minuten	1	2	3
5	373	292	222
10	352	282	212
15	349	216	214
20	327	7	217

In voller Übereinstimmung mit früheren Versuchen zeigt sich, daß, da weder Alkohol- noch Aldehydkonzentration optimal ist, im Ansatz 1, wo beide Donatoren vorhanden sind, der Sauerstoffverbrauch am größten ist.

Es ergibt sich, daß 14,5 mg Bakterien in 1 in 15 Minuten 1,12 ccm Sauerstoff verbrauchen. Hierbei ist der erste, wie aus dem Gang ersichtlich, bestimmt bedeutend zu niedere Wert der Berechnung zugrunde gelegt. In den vorhergehenden Versuchen, wo die 10fache Menge pro Flasche eingesetzt ist (= 145 mg), werden demnach 11,2 ccm Sauerstoff in 15 Minuten verbraucht.

Digitized by Google

Der Sauerstoffverbrauch müßte den gebildeten Oxydationsprodukten Acetaldehyd und Essigsäure entsprechen.

Bei der nachfolgenden Berechnung soll an Stelle des ermittelten Aldehydwertes (9,40 ccm $^{m}/_{100}$) der aus der eingesetzten Aldehydmenge errechnete (11,8 ccm $^{m}/_{100}$) benutzt werden; d. h. der kleine Differenzbetrag von 2.4 ccm $^{m}/_{100}$ soll auf Rechnung des Aldehyds gesetzt werden. Es ergibt sich dann:

Eingesetzt:	Aldehyd	72,7 ccm $^{m}/_{100}$		Alkohol	72,1 ccm $^{m}/_{100}$
Wiedergefunden:	„	11,8 „ „		„	24,2 „ „
Dehydriert:	Aldehyd	60,9 ccm $^{m}/_{100}$		Alkohol	47,9 ccm $^{m}/_{100}$

d. h. 60,9 ccm $^{m}/_{100}$ Aldehyd und 47,9 ccm $^{m}/_{100}$ Alkohol sind in Essigsäure verwandelt worden. Dazu sind notwendig: 6,82 ccm + 10,73 ccm = 17,55 ccm Sauerstoff. Die Gesamtbildung von Sauerstoff ist natürlich unabhängig davon, über welche Reaktionsstufen und durch welche Reaktionsfolgen die Oxydation zuwege kam.

Daher ist es auch nicht möglich, aus diesem Versuch etwas über den Wert des Dismutierungsalkohols auszusagen.

B. *Alkohol allein, ohne Carbonat- oder Pufferzusatz.*

25. 1. 30. *1. Versuch.* Bakt. VI. 5,4 mg/ccm. Eine drei- und eine sieben Tage alte Kultur vereinigt. Geerntet am 23. 1. 30. 3 Flaschen von je 500 ccm Inhalt.

Ansatz pro Flasche: 20 ccm Bakt. (0,108 g), 10 ccm $^{m}/_{1}$-Alkohol (460 mg conc. $^{m}/_{10}$), 70 ccm Wasser, insgesamt 100 ccm.

Temperatur 30,0°. Versuchsdauer 20 Minuten. Der Inhalt einer Flasche wurde mit $^{n}/_{10}$-NaOH titriert, die beiden anderen Inhalte wurden aufgearbeitet.

Bilanz pro Gefäß:

Ursprünglich vorhanden .	1000,0 ccm $^{m}/_{100}$	Alkohol
Wiedergefunden	922.6 „ „	Alkohol
Gebildet	54,6 „ „	Essigsäure
„	10.0 „ „	Aldehyd
insgesamt	987,2 ccm $^{m}/_{100}$	

31. 1. 30. *2. Versuch.* 3 Flaschen

Ansatz pro Flasche: 28 ccm Bakt. (0,151 g), 7 ccm Alkohollösung (33,17 mg Conc. $^{m}/_{110}$), 45 ccm Wasser, insgesamt 100 ccm. Temperatur 28,0°. Versuchsdauer 11 Minuten.

Bilanz pro Gefäß:

Ursprünglich vorhanden	72,1 ccm $^{m}/_{100}$	Alkohol
Wiedergefunden . . .	41,0 „ „	„
Gebildet	21,8 „ „	Essigsäure
„	10,2 „ „	Aldehyd
insgesamt	73,0 ccm $^{m}/_{100}$	

Digitized by Google

Bemerkenswert ist in diesen Versuchen die auftretende beträchtliche Aldehydmenge (vgl. S. 28).

O_2-Aufnahme bei verschiedenen Alkoholkonzentrationen.

31. 1. 30. Bakt. VI vom 23. 1. 30. Temperatur 30,2°.

Je 2 ccm (10,8 mg) Bakt. Suspension. 6 Rohre, eine Kontrolle. Gesamtvol. 10 ccm. Die Gefäße liefen 5 Minuten mit offenen Hähnen.

Ansätze:

Minuten	1	2	3	4	5	6
Alkohol-konz.	$^m/_{110}$	$^m/_{50}$	$^m/_{20}$	$^m/_{10}$	$^m/_2$	$^m/_1$
5	194	231	269	287	328	288
10	160	226	277	254	276	252
15	142	226	273	250	253	229
20	132	219	287	250	249	230

Von $^m/_{20}$ ab ist die Alkoholkonzentration bereits optimal. Danach ergibt sich hinsichtlich des vorigen Versuches folgende Bilanz. In 11 Minuten waren aus dem eingesetzten Alkohol gebildet worden:

10,2 ccm $^m/_{100}$ Aldehyd entsprechend 1,18 ccm Sauerstoff
21,8 „ „ Essigsäure „ 4,88 „ „
insgesamt 6,06 ccm Sauerstoff

151 mg Bakt. benötigen also in $^m/_{110}$ Alkohol in 11 Minuten 6,06 ccm Sauerstoff. Aus dem obigen Versuch ergibt sich, daß 10,8 mg Bakt. in 11 Minuten 0,427 ccm oder 151 mg in der gleichen Zeit 5,98 ccm Sauerstoff tatsächlich verbrauchen. Hierbei ist die erste Ablesung der Berechnung zugrunde gelegt.

O_2-Aufnahme bei optimaler Alkohol- und Aldehydkonzentration.

Der Versuch dient nur dem Nachweis, daß bei optimalen Konzentrationen beider Donatoren kein *Summationseffekt* auftritt.

Digitized by Google

Bakt. VI (je 2,8 ccm), die gegenüber dem 31. 1. etwas an Wirksamkeit verloren hatten. 3 Rohre, 1 Kontrolle. Gesamtvol. 10 ccm.

Minuten	1	2	3
Alkohol	$^m/_{10}$	—	$^m/_{10}$
Aldehyd. . . .	—	$^m/_{10}$	$^m/_{10}$
5	162	180	171
10	153	189	162
15	149	175	169
20	133	180	139

Es zeigt sich, daß der Sauerstoffverbrauch des Substratgemischs etwa in der Mitte zwischen dem der einzelnen Donatoren liegt. Das wurde in gleicher Weise auch früher beobachtet. Von Bedeutung ist hier wieder, daß von Aldehyd mehr Sauerstoff verbraucht wird als von Alkohol. Dies wurde ebenfalls bei B. past auch schon früher gefunden. Überhaupt hat sich bei den vorliegenden Versuchen nichts ergeben, was irgendwie im Widerspruch mit früheren Beobachtungen stünde.

Herr H. Glück hat uns bei der Durchführung einzelner Versuche in dankenswerter Weise unterstützt.

Der Deutschen Akademie, die es dem einen von uns (Basu) durch Verleihung eines Stipendiums ermöglicht hat, an den Untersuchungen teilzunehmen, sprechen wir unseren ehrerbietigsten Dank aus.

Digitized by Google

Über Eisennitrosyle und ihr Verhalten bei der Autoxydation;

von *Hans Reihlen*, *E. Elben* und *J. Everet*.

[Aus dem Chem. Institut der Universität Tübingen.]

Mit 1 Figur im Text.

(Eingelaufen am 21. November 1930).

In der vorhergehenden Arbeit[1]) wurden einige in festem Zustand isolierbare Methoxy-nitrosyle und -carbonyle beschrieben, in denen fraglos das Stickoxyd, bzw. Kohlenoxyd als Neutralteil an zweiwertiges Eisen angelagert ist. Diese Körper sind hochgradig autoxydabel und unterscheiden sich dadurch sehr charakteristisch von den Nitrosylen und Carbonylen, die bei der Einwirkung von Stickoxyd oder Kohlenoxyd auf Schwefel–Eisen-Verbindungen durch Substitution eines Säurerestes durch 2 Moleküle Stickoxyd entstehen, wie z. B. nach Gleichung (1).

(1) $2\,Fe(SC_2H_5)_2 + 4\,NO = [Fe(NO)_2SC_2H_5]_2 + C_2H_5S{-}SC_2H_5$.

Faßt man auch in diesen Schwefel–Eisen-Nitrosylen das Stickoxyd als Neutralteil auf, so erscheint das Eisen darin einwertig und man sollte eine gesteigerte Neigung zur Autoxydation erwarten. Betrachtet man dagegen in diesen Verbindungen das Stickoxyd als Säurerest, wie ich es tue, so ist das Eisen dreiwertig und die Sauerstoffbeständigkeit ohne weiteres verständlich. Zu einem direkten Vergleich mit den Schwefelverbindungen waren jedoch die oben erwähnten Methoxyverbindungen wegen ihrer Unlöslichkeit und Schwefelfreiheit weniger geeignet, so daß ich mich entschloß, der vergleichenden Untersuchung das von Manchot und Davidson[2]) entdeckte Dinitrosyl-dixanthogenato(II)-eisen (I) zugrunde zu legen:

I $[(NO)_2Fe(S_2COC_2H_5)_2]$, II $[(NO)_2Fe(S_2COC_2H_5)_2]H$,

das in organischen Lösungsmitteln löslich ist und auch sonst den Merkaptiden nahesteht.

[1]) A. 482, 161 (1930). [2]) B. 62, 681 (1929).

Digitized by Google

Es war zu diesem Zweck zunächst notwendig, den Körper rein darzustellen, weil unter Umständen bei derartigen Körpern schon geringe Verunreinigungen, wie am Nickelmerkaptonitrosyl gezeigt wurde[1]), die Widerstandsfähigkeit gegen Sauerstoff außerordentlich herabsetzen. Außerdem schien es von Bedeutung, experimentell zu beweisen, daß die Bildung der Verbindung wirklich als reine Addition von Stickoxyd an das Eisen(II)-xanthogenat verläuft, denn dies ist der sicherste Weg, um zu zeigen, daß dem Körper nicht etwa die Formel (II)[2]) zukommt.

Manchot und Davidson machen keinerlei Angaben über die adsorbierte Stickoxydmenge und die Ausbeute.

Nach unseren Beobachtungen werden, wenn man wie die genannten Autoren in wäßrig-alkoholischer Lösung arbeitet, im Mittel aus vielen Versuchen, bei Temperaturen zwischen 0° und 25° nur 1,34 statt 2 Mol NO pro Eisenatom aufgenommen, und die Schwierigkeiten der Aufarbeitung des Rohprodukts machen es praktisch unmöglich, festzustellen, ob bei der Reaktion noch andere Nebenprodukte entstehen. Tatsächlich wird das vorzeitige Ende der Stickoxydabsorption rein mechanisch hervorgerufen durch Okklusion von nicht umgesetztem Eisen–Xanthogenat durch das gebildete Nitrosyl. Es läßt sich das leicht vermeiden, wenn man die Umsetzung in einem Gemisch von Wasser und Schwefelkohlenstoff oder Chloroform vornimmt. Das Nitrosyl wird dadurch ausgeschüttelt und die Stickoxydabsorption und Ausbeute erreichen nahezu den theoretischen Wert.

Damit ist die Formel (I) einwandfrei sichergestellt. Darüber allerdings, ob das Stickoxyd hier als Neutralteil oder als Säurerest gebunden ist, mit anderen Worten, ob das Eisen zwei- oder vierwertig ist, sagt die Reaktion nichts aus. Natürlich ist das erstere wesentlich wahrscheinlicher und ließ erwarten, daß das Stickoxyd sich durch Druckverminderung wieder abspalten ließe. Dies ist jedoch nicht der Fall.

Bei Temperaturen unterhalb 30° erleidet die Verbindung bei 10stündigem Verweilen in einem vorzüglichen Hochvakuum keinen Gewichtsverlust. Bei 40° — nicht erst über 100° — zeigen sich Spuren

[1]) A. 465, 78 (1928).

[2]) Manchot und Davidson zogen sogar die Möglichkeit in Betracht, daß ihr Körper das dieser Säure entsprechende Kaliumsalz sei, weil eine einfache Addition von NO an eine S—Fe-Verbindung noch nie beobachtet wurde und ihre Analysenwerte sehr stark streuten.

Digitized by Google

einer Zersetzung, die bei 60° lebhaft wird. Und zwar zersetzt sich die Substanz dabei vollständig, und es destilliert Di-thiokohlensäure-diäthylester ab. Das Destillat wurde in Äther–Kohlensäure gekühlt, weil Manchot die Vermutung ausgesprochen hatte, daß der Körper unter Bildung von Nitrosylxanthogenat zerfallen würde. Trotz dieser sehr milden Bedingungen konnten wir keine Spuren eines derartigen Produkts nachweisen. Um zu prüfen, ob vielleicht primär das Stickoxyd mit dem Eisen(II)-xanthogenat eine labile, reversibel zersetzliche Additionsverbindung bildet, schüttelten wir bei 0° eine wäßrige Suspension von Eisen(II)-xanthogenet 2—3 Minuten lang mit Stickoxyd, wobei ungefähr $^1/_2$ Mol NO pro Eisenatom absorbiert wurde, evakuierten dann den Kolben etwa 10 Minuten lang mittels einer Ölpumpe, ließen wieder Stickoxyd einwirken, pumpten wieder ab und wiederholten dies, bis kein Stickoxyd mehr aufgenommen wurde. Im Mittel von 6 Versuchen fanden wir jedoch, daß auch so nur etwa 1,34 Mol NO pro Eisenatom verbraucht werden. Es war also auch hier im Vakuum keine Abspaltung von Stickoxyd eingetreten. Der Körper unterscheidet sich also in dieser Beziehung nicht von den Nitrosylen mit scheinbar einwertigem Eisen.

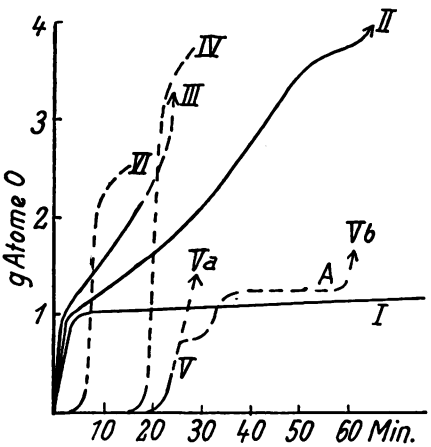
Um so auffälliger ist der Unterschied im Verhalten gegen Sauerstoff. Während die Xanthogenverbindung auch in ganz reinem Zustand an der Luft in wenigen Minuten klebrig wird, ist die Merkaptoverbindung praktisch luftbeständig, wenigstens bei trocknem Wetter. Unreine, insbesondere nicht scharf getrocknete Präparate zersetzen sich allerdings auch in verschlossenen Präparatengläsern im Lauf von Wochen oder Monaten unter Bildung von Stickdioxyd. Offenbar handelt es sich bei diesen Zersetzungen gleichzeitig um oxydative und hydrolytische Vorgänge. Diese Beobachtungen veranlaßten uns, bei den folgenden Oxydationsversuchen besondere Sorgfalt auf Wasserausschluß zu legen.

Die Körper wurden in trocknem Benzol, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff gelöst und mit Sauerstoff geschüttelt. Den Verlauf der Sauerstoffaufnahme zeigt die Figur auf Seite 46.

Sie setzt beim Xanthogenat augenblicklich ein, und ihre Geschwindigkeit ist zunächst sehr groß, fällt aber nach wenigen Minuten — nachdem genau 1 Atom Sauerstoff pro Atom Eisen aufgenommen wurde — sehr stark ab (Kurve I—III), um langsam wieder zuzunehmen, bis im

Digitized by Google

ganzen etwa 3,5 Atome Sauerstoff aufgenommen sind. Dann verlangsamt sie sich nochmals — in allerdings seltenen Fällen kam sie nach Aufnahme von insgesamt vier Atomen Sauerstoff fast ganz zum Stillstand — um meist bald, spätestens nach einigen Stunden, plötzlich mit großer Heftigkeit wieder einzusetzen, wobei das Komplexsalz unter Bildung von NO_2 und SO_2 vollkommen zerstört wird (Kurve II). Die zweite und dritte Reaktionsphase gehen kontinuierlich ineinander über (Kurve III), wenn Substanz, Lösungsmittel und Sauerstoff nicht sehr sorgfältig getrocknet sind. Das Minimum der Absorptionsgeschwindigkeit nach Aufnahme des ersten Sauerstoffatoms zeichnet sich jedoch auch unter diesen Bedingungen noch scharf ab (Kurve II und III).



I—III $[(C_2H_5OCS_2)_2Fe(II)(NO)_2]$ in Benzol von verschiedenem Wassergehalt.
I „sehr trocken", II trocken, III feucht.
IV $[C_2H_5SFe(III)(NO)_2]_2$ in Benzol, V in Chloroform.
VI $[C_2H_5O_2CSFe(III)(NO)_2]$ in Benzol oder in Tetrachlorkohlenstoff.
IV—VI Trocknungsgrad wie bei II.
———— Sauerstoffaufnahme ohne Zersetzung.
– – – – – – – – Sauerstoffaufnahme unter gleichzeitiger Zersetzung.
Einzelheiten vgl. S. 51.

Ganz anders verhält sich das Merkapto-di-nitrosyl. Es reagiert zunächst scheinbar überhaupt nicht mit Sauerstoff.

Digitized by Google

In Benzol trat die destruktive Oxydation unter Freiwerden von NO_2 meist schon nach 20—30 Minuten ein, ohne daß vorher meßbare Mengen von Sauerstoff aufgenommen wurden. In Chloroform dagegen läßt sich die Phase der Reaktionsträgheit mehrere Stunden lang beobachten, wobei etwa 0,2 Atome Sauerstoff mit sehr geringer, aber ständig wachsender Geschwindigkeit aufgenommen wurden, bis auch hier unter heftiger Sauerstoffabsorption destruktive Oxydation eintritt.

Analog verhält sich das dem Di-xanthogenato- sehr nahe stehende Mono-(monothio-äthoxy-carbonato)-dinitrosyl-eisen (III) $[(NO)_2FeSCOOC_2H_5]$, das wir als sehr zersetzliche Substanz auf ähnlichem Weg wie die Di-xanthogenato-Verbindung darstellen konnten.

Auch hier setzt die Sauerstoffaufnahme mit meßbarer Geschwindigkeit erst nach einer allerdings etwas kürzeren Phase der Reaktionsträgheit ein und läuft, wie bei der Merkaptoverbindung, ohne Haltepunkt zu Ende. Für die Passivität beim Beginn der Sauerstoffeinwirkung ist also nicht die *Art,* sondern die *Zahl* der S-haltigen Säurereste und damit die Wertigkeit des Eisens maßgebend.

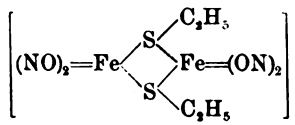
Die Nitrosyle des scheinbar einwertigen Eisens sind zunächst gegen Sauerstoff passiv, die des zweiwertigen Eisens werden es erst nach Aufnahme von einem Atom Sauerstoff. Es ist kaum anders denkbar, als daß bei der ersten Oxydationsphase ein Derivat des dreiwertigen Eisens, in unserem Fall das Di-xanthogenato-nitrito-nitrosyl-(III)-eisen $[(NO)O{=}N{-}O{-}Fe{=}(S_2COC_2H_5)_2]$ (IV) entsteht.

Zwar gelang es nicht, diese Verbindung in Substanz zu isolieren, denn beim Einengen der Lösung wird stets NO abgegeben. Man erhält dabei tief dunkelbraune Krystalle, deren Zusammensetzung wechselt und zwischen der der Verbindung (IV) und dem einfachen Nitrito-di-xanthogenato-eisen (III) liegt, und zwar näher bei letzterem.

Über den weiteren Weg der Oxydation läßt sich nichts aussagen. Bei den Nitrosylen des scheinbar einwertigen Eisens greift der Sauerstoff primär ebenfalls an den NO-Gruppen an, denn das dem Mercapto-dinitrosyl-eisen sehr nahe stehende Mercapto-tricarbonyl-eisen ist in Chloroform-

Digitized by Google

lösung praktisch indifferent gegen Sauerstoff. Es nahm bei dreitägigem Schütteln nur wenige Atomprocente Sauerstoff auf. Das ist sehr auffallend, denn fast alle Mercaptide sind sauerstoffempfindlich — das Eisen(II)-mercaptid ist sogar pyrophor — steht aber in bester Übereinstimmung mit unserer früher entwickelten Formel V:



nach der der Schwefel in diesen Verbindungen koordinativ dreiwertig, also gesättigt und deshalb reaktionsträge ist.

Wären die NO-Gruppen hier in gleicher Weise wie in der Xanthogenato-verbindung als Neutralteile an das Eisen gebunden, so müßten zwei Atome Sauerstoff spontan aufgenommen werden und dann — wenigstens bei der Verbindung VI der Figur — eine Verlangsamung der Sauerstoffaufnahme eintreten. Daß der tatsächliche Oxydationsverlauf ein ganz anderer ist und die Nitrosyle des scheinbar einwertigen Eisens viel weniger sauerstoffempfindlich sind, als die des zweiwertigen steht in voller Übereinstimmung mit unserer Anschauung, daß das scheinbar einwertige Eisen tatsächlich dreiwertig ist.

Versuche.

Di-xanthogenato-di-nitrosyl II-eisen (I).

Man löst unter N_2 im Reaktionskolben[1]) 10,0 g Eisen II-sulfat in 70 ccm Wasser und gibt durch den Tropftrichter eine Lösung von 12—14 g Kaliumxanthogenat (ber. für 2 Mol 11,5 g) in 30 ccm Wasser zu, evakuiert und saugt dann 50 ccm Schwefelkohlenstoff oder Chloroform ein. Darauf schüttelt man zwecks Druck- und Temperaturausgleich etwa 10 Minuten und läßt nun das NO einströmen. Die Absorption ist nach 10 Minuten beendet. Der allergrößte Teil des NO wird mit konstanter Geschwindigkeit, hier 200 ccm/Min, aufgenommen.

Mittel aus 3 Versuchen 1500 ± 50 ccm NO red., ber. 1610 ccm.

Nunmehr wird im Vakuum bei geschlossener Apparatur das organische Lösungsmittel in die mit Aceton–Kohlensäure gekühlte Stocksche Vorlage destilliert; dabei scheidet sich das gesuchte Ni-

[1]) A. 457, 71 (1927).

Digitized by Google

trosyl in Form schwarzer, ziemlich dicker Nadeln ab. Es wird im Reaktionsgefäß unter N_2 gründlich mit Wasser abgeschlemmt und gewaschen, im Vakuum getrocknet und unter N_2 oder CO_2 aufbewahrt. Ausbeute 11,7 g (91 Proc. bezogen auf Fe, 95 Proc. bezogen auf NO).

Der Körper wird von wäßriger Lauge nicht benetzt, alkoholische Lauge zersetzt ihn. Kochende verdünnte Säuren, auch Essigsäure, wirken ebenfalls ziemlich schnell zersetzend, wobei das Eisen nahezu quantitativ in dreiwertiger Form in Lösung geht.

Die Reinheit ist für die meisten Zwecke ausreichend. Umkrystallisation mit behelfsmäßigen Mitteln ist wegen der Luftempfindlichkeit der Lösung nicht zu empfehlen. In geschlossener Apparatur im Vakuum, wie vor kurzem beschrieben[1]), läßt sie sich am besten in Schwefelkohlenstoff als Lösungsmittel durchführen. Es empfiehlt sich, nicht allzuweit einzuengen, sondern die Mutterlauge tief zu kühlen und mit NO zu sättigen.

0,6093 g Subst.: 17,23 ccm $^n/_{10}$-$KMnO_4$. — 0,4471 g Subst.: 0,1002 g Fe_2O_3. — 0,2143 g Subst.: 0,1590 g CO_2, 0,0535 g H_2O. — 0,3646 g Subst.: 26,3 ccm N_2 (22°, 724 mm).

$[(NO)_2Fe(S_2COC_2H_5)_2]$ (357,8)

Ber.	Fe 15,6	C 20,2	H 2,8	N 7,82
Gef.	„ 15,6 ± 0,2	„ 20,4	„ 2,8	„ 8,0.

Versuche bei anderen Temperaturen (0—40°) und anderer Wasserstoffionenkonzentration (Zusatz von Kalilauge oder Natriumacetat) und Variation der Menge des Kaliumxanthogenats KX: Fe = 0,5 — 4 ergaben stets den gleichen Körper.

Mono-(mono-thio-äthylcarbonato-)dinitrosyl eisen (III).

Wie in der vorhergehenden Vorschrift, werden 10,0 g Eisen-II-sulfat, 20 g Kalium-thio-äthylcarbonat (Benders Salz), 100 ccm Wasser und 250 ccm $CHCl_3$ mit NO gesättigt, was etwa 15 Minuten in Anspruch nimmt. Es werden etwa 1200 ccm NO (red. 1,5 Mol pro Atom Eisen) aufgenommen. Die Chloroformlösung wird unter Stickstoff im Scheidetrichter von der wäßrigen Schicht getrennt, mit Na_2SO_4 und durch Filtrieren durch eine Extraktionshülse aus dickem Papier getrocknet, im Vakuum stark eingeengt und unter NO auf — 60° gekühlt. Große braunschwarze Krystalle. Ausbeute 2,8 g (35 Proc. berechnet auf Eisen).

0,1953 g Subst.: 0,0829 g Fe_2O_3. — 0,1139 g Subst.: 12,8 ccm N_2 (17°, 741 mm). — 0,1213 g Subst.: 0,1399 g $BaSO_4$.

[1]) A. 482, 172 (1930).

Digitized by Google

$[(NO)_2FeSCOOC_2H_5]$	Ber.	Fe 25,28		N 12,68		S 14,52
	Gef.	„ 25,0		„ 12,9		„ 15,0.

Der Körper ist löslich in organischen Lösungsmitteln, wesentlich weniger haltbar als I und reagiert mit Säuren und Alkalien viel schneller als dieser. Alle Versuche, die der Di-xanthogenatoverbindung entsprechende Verbindung zu erhalten, schlugen fehl.

Bemerkenswert ist die schlechte Ausbeute, die Hauptmenge des Eisens und Stickoxyds bleibt in der wäßrigen Lösung, vermutlich in Form von Verbindungen, die den Eisen-nitrosylalkali-thiosulfaten entsprechen.

Thermische Zersetzung von $[(NO)_2Fe(S_2COC_2H_5)_2]$.

Als Zersetzungsapparatur diente ein Kölbchen, das durch einen Schliff über ein mit einem Abschlußhahn versehenes U-Rohr mit einer dreistufigen Quecksilberdampfpumpe verbunden war. Das Kölbchen mit der Substanz befand sich in einem Thermostaten, das U-Rohr wurde auf -80^0 gekühlt. Während des ganzen Versuchs blieb die Pumpe in Tätigkeit (undurchschlagbares Vakuum).

Gewogen wurde Kölbchen + U-Rohr; somit entspricht der Gewichtsverlust den nicht kondensierten Gasen. Die kleine Tabelle gibt den Verlauf der Zersetzung wieder (Einwaage 3,440 g Subst.).

T.	18^0	40^0	50^0	60^0	70^0
Stunden	10	1,5	7	6	6
Gewichtsverlust Proc.[1]	0,0	0,19	2,51	12,8	15,9
Proc. Gewichtsverlust/Stdn.	0,0	0,13	0,33	1,7	—

Man sieht, daß zwischen 50 und 60^0 die Zersetzungsgeschwindigkeit sprunghaft ansteigt, gleichzeitig schlägt sich in dem U-Rohr ein farbloses, bei -80^0 festes Kondensat nieder, das sich als völlig stickstofffrei erwies.

Zu seiner näheren Untersuchung wurden 2×10 g Subst. in der gleichen Weise bei 60 und 80^0 zersetzt. Sie ergaben $2{,}8 + 2{,}7 = 5{,}5$ g Destillat. Eine Destillation im Vakuum von 10 mm Druck ergab 1,6 g Vorlauf $62—70^0$; 1,8 g Mittelfraktion $70—75^0$ und 1,6 g scharf bei 76^0 übergehendes Reinprodukt, das sich als *S,O-Diäthyl-thiokohlensäureester* erwies.

---

[1]) In der Gesamtzeit.

Digitized by Google

0,1520, 0,2077 g Subst.: 0,2200, 0,3020 g CO_2, 0,0900, 0,1245 g H_2O. — 0,2534, 0,2439 g Subst.: 0,7840, 0,7658 g $BaSO_4$. — 0,2417 g Subst.: 29,9 ccm $^n/_{10}$-KOH (8 Stunden 100°).

$C_5H_{10}S_2O$ (150,2)

Ber.	C 40,0	H 6,7	S 42,7	Äquiv.-Gew. 75,1
Gef.	„ 39,6 ± 0,1	„ 6,7	„ 42,8 + 0,3	„ 81.

$n_D^{18,2} = 1{,}5370$; $n_D^{19,0} = 1{,}5375$.

Autoxydationsversuche.

2—4 g Subst. wurden in etwa 40 ccm Lösungsmittel im Vakuum im Schüttelkolben gelöst und 15 Minuten zur Herstellung von Druck- und Temperaturausgleich geschüttelt. Als Leervolumen wurde das bei ruhendem Kolben 1 Minute nach Öffnung des Hahnes zur O_2-Bürette eingeströmte Sauerstoffvolumen angesetzt. Es betrug bei den meisten Versuchen etwa 280 ccm.

Die ganze Apparatur befand sich in einem Kellerraum in einem Abzug, in dem sich die Temperatur über viele Stunden auf 0,5° konstant halten ließ.

Der Sauerstoff wurde über 50-proc. KOH aufgefangen und gemessen und außerdem über Phosphorpentoxyd geleitet. Das Benzol wurde 6 Stunden am Rückflußkühler mit Natrium getrocknet, das Chloroform hatte einige Wochen über Chlorcalcium gestanden.

Die Apparatur selbst wurde bei den in der Figur S. 46 dargestellten Versuchen II—V durch Durchleiten von trockner Luft bei Zimmertemperatur getrocknet. Bei Versuch III wurde der Sauerstoff über Wasser aufgefangen und nicht getrocknet, um den starken Einfluß der so zugeführten kleinen Wassermenge zu zeigen.

Bei den unten im einzelnen wiedergegebenen Versuchen wurden Schüttelkolben und Tropftrichter im Hochvakuum ausgeheizt und mehr Lösungsmittel angewandt, um möglichst isotherm zu arbeiten (Kurve I).

3,293 g (0,092 Mol) Dixanthogenato-dinitrosyl-II-eisen in 160 ccm Benzol nahmen bei 18,0—18,5° und 735 mm $^1/_2$ g Atom = 57,5 ccm Sauerstoff in folgenden Zeiten (Minuten) auf: 2, 4; 155, 80; 75, 55; 40. Bis zu diesem Zeitpunkt (Aufnahme von 3,5 g Atom O) war noch keine Zersetzung des Körpers eingetreten; denn der Sauerstoff über der Lösung enthielt weder NO_2 noch SO_2.

Im Verlauf einer weiteren Stunde wurden nur 20 ccm O_2 aus der Bürette entnommen, jedoch trat gleichzeitig bereits SO_2 im Kolben auf, so daß die Bürettenstellung kein Maß für den Sauerstoffverbrauch mehr darstellt. In der Figur sind die Kurven von diesem Punkt ab gestrichelt gezeichnet.

Ist der Schüttelraum im Verhältnis zur Einwaage klein (Kurve Vb), so kommt die O-Aufnahme natürlich zum Stillstand, wenn der ganze Schüttelraum von NO_2 oder SO_6 erfüllt ist, und setzt erst nach Ab-

Digitized by Google

pumpen des Fremdgases wieder ein (Punkt A). Dadurch kann ein Haltepunkt vorgetäuscht werden, der verschwindet, wenn man den Schüttelraum entsprechend vergrößert (Kurve Va).

In Chloroform verläuft die Oxydation ganz analog, aber mit etwa der halben Geschwindigkeit.

Das *Mercapto-dinitrosyl-eisen* wird in trocknem Chloroform nur sehr langsam oxydiert.

2,23 g in 50 ccm HCl_3 verbrauchten je 4,7 ccm = 0,03 g-Atom in 64, 32, 28, 26, 23, 22, 20 Minuten, dann erst trat Zersetzung ein.

Dixanthogenato-nitrito-III-eisen.

Eine 10-proc. Lösung von Dixanthogenato-dinitrosyl-II-eisen in Benzol wird wie oben mit Sauerstoff geschüttelt und das Benzol, sobald 1 g Atom O_2 aufgenommen ist, im Vakuum bei Zimmertemperatur fast vollständig abgedampft, bis ein Brei von schwarzbraunen Krystallen entsteht, der, unter trockenen Stickstoff, möglichst rasch abfiltriert und analysiert werden muß.

Das Produkt ist, wie schon aus den Oxydationsversuchen hervorgeht, außerordentlich empfindlich gegen Feuchtigkeit. Besonders kleinere Krystalle zerfallen an der Luft sehr rasch in ein hellbraunes N-freies Pulver. Der Körper löst sich in Säure leicht auf, ohne daß NO in Freiheit gesetzt wird. Offenbar wird dieses durch die Xanthogensäure reduziert.

Zur ersten Analyse wurden ausgelesene Krystalle, zur zweiten das Produkt, wie es ausfällt, verwandt.

0,4118, 0,5687 g Subst.: 0,0916, 0,1403 g FeO_3. — 0,3896, 0,2904 g Subst.: 17,95 ccm (18,5°, 732 mm), 12,4 ccm (19°, 738 mm) ccm N_2. — 0,6077, 0,3786 g Subst.: 1,5794, 0,9915 g $BaSO_4$.

$[O{=}N{-}O{-}Fe{=}(S_2COC_2H_5)_2] + 0{,}3\ NO.$

Ber.	Fe 15,8	N 5,2	S 36,3
Gef.	„ 15,6, 17,36	„ 5,2, 4,9	„ 35,7, 36,0.

Wir fassen den Körper als ein Gemisch von 70 Proc. (Nitrito-) und 30 Proc. (Nitrito-nitrosyl)-dixanthogenato-III-eisen auf.

Digitized by Google

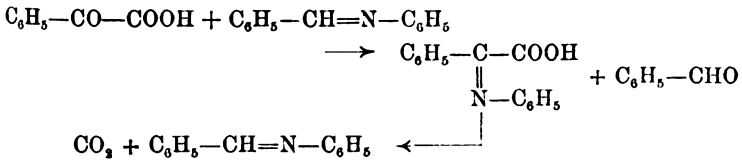
Über organische Katalysatoren.
V. Untersuchungen über die Spaltung der α-Ketosäuren;

von *Wolfgang Langenbeck, Rudolf Hutschenreuter* und *Robert Jüttemann.*

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Münster i. W.]

(Eingelaufen am 22. November 1930.)

In einer früheren Arbeit[1]) haben wir eine neue Katalyse beschrieben, bei der α-Ketosäuren in Aldehyde und Kohlendioxyd gespalten werden. Die Reaktion beruht auf Bildung substituierter Iminosäuren, diese spalten Kohlendioxyd ab, und die entstandenen Aldehyd-imine setzen sich wieder mit überschüssiger α-Ketosäure um, z. B.:



Wir haben damals die Reaktion in der Hauptsache kinetisch untersucht. Das interessanteste Ergebnis war die Feststellung einer Hemmung durch das Reaktionsprodukt, den Aldehyd. Es zeigte sich jedoch, daß die Katalyse noch erhebliche Mängel besaß, der Katalysator wurde während der Reaktion ziemlich schnell verbraucht, und die Umsetzung wurde erst bei höheren Temperaturen lebhaft. Mit diesen Mängeln haben wir uns daher jetzt besonders beschäftigt.

1. Untersuchung der Nebenreaktionen.

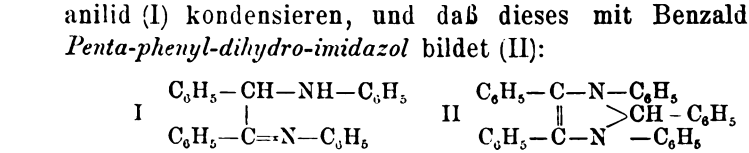
Will man die vorzeitige Zerstörung des Katalysators vermeiden lernen, so muß man zunächst ihre Ursachen kennen. Einen Teil derselben haben wir jetzt mit Sicherheit festgestellt, und zwar auf präparativem Wege.

[1]) IV. Mitteilung: Z. a. Ch. 188, 1 (1930).

Digitized by Google

Schon L. Simon[1]) hatte beobachtet, daß beim Erhitzen des phenyl-glyoxylsauren Anilins ein hochschmelzender, krystallisierter Stoff in geringer Menge entsteht. Dieser Stoff bildet sich unter denselben Bedingungen, bei denen Anilin die Spaltung der Phenyl-glyoxylsäure katalysiert. Das krystalline Nebenprodukt ist stickstoffhaltig und wirkt auf Phenylglyoxylsäure nicht ein.

Wir fanden, daß derselbe Stoff entsteht, wenn man Chlor-desoxybenzoin (Desylchlorid) erst mit Anilin und dann mit einem Überschuß von Benzaldehyd erhitzt. Wir vermuteten, daß Desylchlorid und Anilin sich zu Benzoin-anil-anilid (I) kondensieren, und daß dieses mit Benzaldehyd *Penta-phenyl-dihydro-imidazol* bildet (II):



Tatsächlich bekamen wir beim Erhitzen von reinem Benzoin-anil-anilid[2]) mit Benzaldehyd in guter Ausbeute das Nebenprodukt. Die Analysenwerte standen in Übereinstimmung mit der Formel $C_{33}H_{26}N_2.2H_2O$. Die 2 Mol. Krystallwasser ließen sich auch bei 150° im Vakuum nicht entfernen. Daß das Wasser trotzdem nur locker gebunden ist, ließ sich beweisen aus der Zusammensetzung des Perchlorats $C_{33}H_{26}N_2.HClO_4$.

Das Perchlorat verhält sich nicht wie ein Salz, denn beim Erhitzen mit Kaliumacetat in Eisessig bleibt es unverändert. Dagegen ist im Chlorhydrat mindestens ein Teil des Chlors ionogen gebunden. Ob ein Salz entsteht, oder nicht, hängt wohl hauptsächlich von Löslichkeitsverhältnissen ab. Nach der Formel muß das Imidazol-Derivat als tertiäres aromatisches Amin eine sehr schwache Base sein.

Es addiert auch äußerst leicht Brom und Jod, die Verbindungen sind gelblich bzw. tief braun gefärbt und enthalten fast drei Atome Halogen. Es liegt also ein Perbromid und ein Perjodid vor.[3]) Das

---

[1]) A. ch. (7) 9, 515 (1896).

[2]) R. Bernhard, Dissertation Techn. Hochschule München 1906; G. Rhode und G. Schärtel, B. 43, 2274 (1910); H. H. Strain, Am. Soc. 50, 2218 (1928).

[3]) Über das Perjodid des Triphenyl-jodmethans vgl. K. Ziegler, L. Ewald und Ph. Orth, A. 479, 292 (1930).

Digitized by Google

Perjodid wird beim Erhitzen farblos und gibt dabei den größten Teil des Jods in elementarer Form ab. Dies Verhalten erinnert an die thermische Spaltung des Dijod-stilbens.[1]) Die katalytische Hydrierung des Imidazol-Derivates mit Platinoxyd in Eisessig verläuft nicht sehr charakteristisch. Addiert man nur 1 Mol. Wasserstoff, so erhält man die Verbindung zum größten Teil unverändert zurück, dagegen kann man im Laufe mehrerer Tage etwa 16 Mol. Wasserstoff anlagern. Die Doppelbindung ist also gegen katalytisch erregten Wasserstoff nicht aktiver, als die Benzolkerne.

Wir glauben, daß alle diese Eigenschaften, vor allem aber die glatte Synthese, sich am besten mit der Formel eines Pentaphenyl-dihydro-imidazol vereinigen lassen. Streng bewiesen ist, daß sich das Nebenprodukt vom Benzoin-anil-anilid ableitet. Daraus darf man schließen, daß es auch bei der katalytischen Spaltung der Phenyl-glyoxylsäure mit Anilin auf diesem Wege gebildet wird. Zwei Moleküle Benzalanilin treten zu Benzoin-anil-anilid zusammen, und zwar muß mindesteus das eine Molekül Benzalanilin sich in statu nascendi befinden, da sich aus Benzalanilin allein mit Benzaldehyd das Pentaphenyl-dihydro-imidazol nicht bildet. Diese Erscheinungen erinnern auffällig an die fermentative Bildung von Acyloinen aus α-Ketosäuren, und es liegt nahe, hier nach Beziehungen zu suchen. Wir wollen aber darauf erst eingehen, wenn neue spezielle Versuche darüber vorliegen.

2. Aktivierung der Katalysatoren.

Der aktivste Katalysator, den wir in unserer früheren Arbeit gefunden hatten, war die Phenyl-amino-essigsäure. Ihre Aktivität nimmt mit der Verdünnung des Reaktionsgemisches nicht ab, sondern sogar etwas zu. Daraus folgt, daß eine monomolekulare Reaktion, nämlich die Abspaltung von Kohlendioxyd aus der Iminosäure, die langsamste Teilreaktion ist. Erzielt man also eine weitere Aktivierung, so ist diese Teilreaktion beschleunigt worden.

Im folgenden berichten wir über eine Methode, die wir kurz als „systematische Aktivierung" bezeichnen wollen.[2])

[1]) E. Fischer, A. 211, 233 (1882).

[2]) Vgl. W. Langenbeck, Habilitationsschrift Münster i. W. 1928, S. 6.

Digitized by Google

Sie beruht im wesentlichen auf einer schrittweisen Substitution. Man stellt von einem Grundstoff, der als Katalysator noch wenig wirksam ist, eine Reihe von Derivaten dar und mißt deren Aktivität. Falls eine Zunahme der Aktivität beobachtet wird, substituiert man das aktivste Derivat weiter. Unter den neuen Substitutionsprodukten sucht man wieder das aktivste aus zu weiterer Substitution usw. Diese Methode ist ganz empirisch, und sie muß es vorläufig sein, weil man strenge Beziehungen zwischen Konstitution und Reaktionsgeschwindigkeit bei organischen Stoffen noch nicht kennt, wenn auch in letzter Zeit viel über diese wichtige Frage gearbeitet wird.[1])

Die Anwendung der systematischen Aktivierung auf die carboxylatischen Katalysatoren ergibt folgendes Bild:

Methylamin → Glycin → Phenyl-amino-essigsäure
→ β-Amino-oxindol.

Methylamin ist wenig aktiv, unter seinen einfachen Derivaten ist das Glycin bei weitem am reaktionsfähigsten. Dieses wird also als Ausgangspunkt für die folgende Substitution gewählt. Aus der Zahl der direkten Abkömmlinge des Glycins ist die Phenyl-amino-essigsäure am aktivsten.[2]) Von hier aus haben wir jetzt weiter gearbeitet. Die p-Methoxy-phenyl-amino-essigsäure ist etwas träger, die m-Nitro-Verbindung etwas aktiver als die Grundsubstanz. Viel wirksamer als die bisher erwähnten Stoffe war die o-Amino-phenyl-amino-essigsäure. Diese Verbindung ist bekanntlich nur als inneres Anhydrid (β-Amino-oxindol) beständig, das schon A. v. Baeyer in Händen gehabt hat.[3]) Seitdem ist dieses Amin kaum untersucht worden.[4]) Wir haben es durch katalytische Hydrierung von β-Isatin-oxim gewonnen. Seine Wirkung haben wir bei Gegenwart von phenyl-glyoxylsaurem Kalium gemessen, da wir schon bei der Phenyl-amino-essigsäure eine bedeutende Steigerung der

[1]) Vgl. z. B. W. Hückel, B. 61, 1517 (1928).
[2]) W. Langenbeck und R. Hutschenreuter, l. c.
[3]) A. Baeyer und C. A. Knop, A. 140, 37 (1866).
[4]) A. Meyer, C. 1919, I, 847.

Digitized by Google

Reaktionsgeschwindigkeit durch das Kaliumsalz festgestellt hatten. β-Amino-oxindol wirkte schon bei 100° sehr lebhaft auf Phenyl-glyoxylsäure ein. $5 \cdot 10^{-6}$ Mol. spalteten bei 100° die 100fache molare Menge Phenyl-glyoxylsäure in 15 Minuten. Da dieses Ergebnis mit ganz einfachen synthetischen Mitteln erzielt wurde, darf man bestimmt erwarten, daß sich unsere Katalyse mit Hilfe der systematischen Aktivierung noch weitgehend entwickeln läßt.

Experimenteller Teil.

Darstellung von Pentaphenyl-dihydro-imidazol aus phenyl-glyoxylsaurem Anilin.[1])

2 g phenyl-glyoxylsaures Anilin und 0,1 g Phenyl-glyoxylsäure (oder 5 Tropfen Benzaldehyd) wurden in einem kleinen Claisenkolben unter Evakuieren rasch auf 250° erhitzt, am besten in einem Luftbad. Dabei fand lebhafte Kohlendioxyd-Entwicklung statt, und Benzalanilin destillierte über. Die Reaktion wurde in 5 Minuten beendet. Im Kolben blieben Krystallnadeln und ein tiefbraunes Harz zurück. Der Kohleninhalt wurde mit 5—10 ccm Aceton solange gekocht, bis alles Harz gelöst war. Nach dem Absaugen und Waschen mit Aceton erhielt man 0,05 g schwach gelbliche Krystalle. Diese wurden durch Lösen in heißem Äthylalkohol und Einengen der Lösung auf ein kleines Volumen umkrystallisiert.

Die Substanz ist schwer verbrennlich. Erst als wir sie im Platinschiffchen mit einem Überschuß von gefälltem und getrocknetem Mangandioxyd mischten[2]) erhielten wir richtige C-Werte. Die H-Bestimmung nahmen wir ohne Mangandioxyd vor.

4,80, 5,45 mg Subst. (bei 150° i. V. getr.): 14,28, 16,27 mg CO_2. — 10,02, 9,03 mg Subst.: 5,71, 5,22 mg H_2O. — 3,18, 4,94 mg Subst.: 0,152 (17°, 766 mm), 0,250 (18°, 766 mm) ccm N_2.

$C_{33}H_{26}N_2 \cdot 2H_2O$	Ber.	C 81,4	H 6,2	N 5,8
	Gef.	„ 81,2, 81,4	„ 6,4, 6,5	„ 5,7, 6,0.

Darstellung aus Desylchlorid. 5 g Desylchlorid[3]) und 2 g frisch destilliertes Anilin wurden im Ölbad 1 Stunde auf 140—150° erhitzt.

[1]) Vgl. Z. a. u. allg. Ch. 188, 9 (1930).

[2]) Auf freundlichen Rat von Herrn Prof. v. Bruchhausen.

[3]) A. Mc Kenzie u. H. Wren, Soc. 97, 481 (1910).

Digitized by Google

Dabei schied sich eine reichliche Menge Anilin-chlorhydrat aus. Der Kolbeninhalt wurde mit verdünnter Sodalösung und Äther so lange geschüttelt, bis das Anilin-chlorhydrat vollständig in Lösung gegangen war. Die ätherische Lösung wurde dann abgedampft und mit 8 g Benzaldehyd 1 Stunde auf 150—160° erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzte man mit viel Äther, das Imidazol-Derivat fiel dabei als fast farbloses Krystallpulver aus. Ausbeute etwa 0,5 g. Aus Alkohol umkrystallisiert. Die zweiten der angegebenen Analysen sind von diesem Präparat ausgeführt.

Darstellung aus Benzoin-anil-anilid. 0,85 g Benzoin-anil-anilid[1]) wurden mit 1 g Benzaldehyd 1 Stunde in einer Kohlendioxyd-Atmosphäre auf 150—160° erhitzt. Nach der Zugabe von Äther fielen über Nacht 0,7 g fast farblose Nadeln aus. Ausbeute 72 Proc. der Theorie.

Ber. N 5,8 Gef. N 5,7.

Der Stoff besitzt dieselben Eigenschaften, gleichgültig, nach welcher Methode man ihn gewinnt. Die schwach gelbliche Färbung der Krystalle verschwindet auch beim Umkrystallisieren nicht. Die Krystalle sind leicht löslich in Methanol und Eisessig, schwerer in Äthylalkohol, unlöslich in Äther, Petroläther, Benzol und Chloroform. Sie zersetzen sich erst zwischen 400 und 450°, wobei ein Teil sublimiert.

Die Molekulargewichtsbestimmung ergab infolge des Krystallwasser-Gehaltes stets viel zu niedrige Werte.

Perchlorat: Mit 30-proc. Überchlorsäure in Eisessig. Aus siedendem Eisessig umkrystallisiert. Feine, fast farblose Nadeln, die sich erst bei hoher Temperatur unter schwachem Verpuffen zersetzen.

8,16 mg Subst.: 21,53 mg CO_2, 4,02 mg H_2O. — 3,87 mg Subst.: 0,173 ccm N_2 (18°, 740 mm).

$C_{33}H_{26}N_2.HClO_4$	Ber.	C 71,9	H 5,0	N 5,1
	Gef.	„ 72,0	„ 5,5	„ 5,1.

Perjodid: 0,2 g Imidazol-Derivat wurden in 10 ccm Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 0,2 g Jod in 10 ccm Chloroform versetzt. Die Mischung blieb 1 Stunde ruhig stehen. Nach dieser Zeit waren 0,3 g Perjodid in sehr charakteristischen, braunen viereckigen Blättchen ausgefallen.

9,70 mg Subst.: 7,75 mg AgJ.

$C_{33}H_{26}N_2J_2$ Ber. J 45,8 Gef. J 43,2.

[1]) Dargestellt nach R. Bernhard, a. a. O.

Digitized by Google

Beim Erhitzen im Vakuum auf 250° wurde das Perjodid farblos und verlor die Hauptmenge des Jods (5,47 mg Subst.: 1,84 mg AgJ).

Perbromid: Imidazol-Derivat in Eisessig mit überschüssiger Eisessig-Bromlösung in der Kälte gefällt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Eisessig gewaschen und einige Minuten mit Eisessig gekocht. Er bestand dann aus mikroskopischen, zu Büscheln vereinigten Nadeln.

6,07 mg Subst.: 4,74 mg AgBr. — 4,59 mg Subst.: 0,170 ccm N_2 (21°, 760 mm).

$C_{33}H_{26}N_2Br_8$ Ber. N 4,1 Br 34,7 Gef. N 4,3 Br 33,2.

Chlorhydrat: In Eisessig mit Salzsäuregas. Aus heißem Eisessig lange, farblose Nadeln. Zersetzungspunkt oberhalb 300°.

Mit einer Lösung von Jodkalium in Eisessig wurde ein schön krystallisiertes, in Eisessig schwer lösliches HJ-Additionsprodukt erhalten.

Mit Ozon in Eisessig wurde keine krystalline Verbindung gewonnen, anscheinend wurden auch die Benzolkerne stark angegriffen. Erst auf Zusatz von Brom fiel eine geringe Menge Krystalle aus.

Durch Eisessig-Chromsäure wurde das Imidazol-Derivat auch in der Hitze nicht oxydiert, es bildete sich lediglich ein krystallines Chromat.

Darstellung der Katalysatoren.

Phenyl-amino-essigsäure: Nach C. S. Marvel und W. A. Noyes.[1]) Aus Wasser umkrystallisiert. Nach dieser Vorschrift wurde analog aus Anisaldehyd die bereits bekannte[2]) *p-Methoxy-phenyl-amino-essigsäure* dargestellt.

m-Nitro-phenyl-amino-essigsäure: Die Vorschrift von J. Ploechl und W. Loe[3]) haben wir etwas genauer ausgearbeitet. 2 g reine Phenyl-amino-essigsäure wurde bei Zimmertemperatur in 10 ccm konz. Schwefelsäure gelöst. Unter Umrühren und dauernder Wasserkühlung setzte man tropfenweise 1,1 g stickoxydfreie Salpetersäure (d = 1,5) hinzu. Die Mischung blieb bei Zimmertemperatur etwa 24 Stunden stehen, wurde dann in 150 ccm Wasser gegossen und mit Bleicarbonat von Schwefelsäure befreit. Mit Schwefelwasserstoff wurde eine Spur Blei entfernt und das Filtrat im Vakuum fast vollständig eingedampft. Die ausgeschiedenen Krystalle wurden aus einer Mischung von Wasser, Methanol und Isobutylalkohol (10 : 5 : 10) umkrystallisiert. Schöne, zu Büscheln vereinigte Nadeln. Schmelzp. 177—178° (Ploechl und Loe geben 172° an).

---

[1]) Am. Soc. 42, 2264 (1920).

[2]) F. Tiemann u. K. Köhler, B. 14, 1979 (1885); J. Aloy und Ch. Rabaut, C. 1910, II, 562.

[3]) B. 18, 1179 (1885).

Digitized by Google

8,06 mg Subst.: 0,990 ccm N_2 (15°, 749 mm).

$C_8H_8O_4N_2$ Ber. N 14,3 Gef. N 14,3.

β-Amino-oxindol: β-Isatin-oxim wurde nach M. Kohn und A. Ostersetzer[1]) dargestellt. Es ließ sich am besten aus Wasser umkrystallisieren. Schmelzp. 191—192°.

0,5 g Oxim wurden in Methanol suspendiert und mit 0,1 g Platinoxyd hydriert. Nach Aufnahme von 2 Mol. Wasserstoff unterbrach man die Hydrierung und filtrierte die Lösung *sofort* in eine konz. Lösung von 2 g Pikrinsäure in Methanol. Das Amino-oxindol war bei Gegenwart eines Überschusses von Pikrinsäure ziemlich beständig, die freie Base färbte sich an der Luft nach kurzer Zeit tiefrot. Aus der Lösung krystallisierte das Pikrat nach Zusatz des fünffachen Volums Äther und einiger Kubikzentimeter Petroläther nach mehreren Stunden allmählich aus. Ausbeute 0,8 g Pikrat. Derbe, gelbe Prismen, beginnen bei 150° sich schwarz zu färben, ohne zu schmelzen.

5,32 mg Subst.: 0,845 ccm N_2 (20°, 756 mm).

$C_{14}H_{11}O_8N_5$ Ber. N 18,6 Gef. N 18,4.

Meßverfahren.

Die Messung der Kohlenoxyd-Entwicklung wurde grundsätzlich in der gleichen Weise ausgeführt, wie früher. Nur verwendeten wir, wo nicht anders angegeben, eine Lösung von 0,5 g Phenylglyoxylsäure in 4,5 g Phenol. Wegen der größeren Flüssigkeitsmenge wurde es nötig, die Temperatur erst einzustellen, bevor der Katalysator hinzugegeben wurde. Zu diesem Zweck haben wir die Katalysatoren in kleine Wachshütchen von etwa 0,1 g Gewicht eingewogen und in dieser Form in die Schmelze geworfen, nachdem die Temperatur sich 10 Minuten eingestellt hatte. Auch haben wir, um die Strömungsgeschwindigkeit des Stickstoffs besser verfolgen zu können (2 Liter pro Stunde), an das Ende der Apparatur, hinter die Absorptionsröhrchen, einen Strömungsmesser geschaltet. Den Stickstoffstrom ließen wir stets *durch* die Schmelze streichen, um Übersättigung an Kohlendioxyd zu vermeiden.

Messungen.

a) *Blindversuch.* Kein Katalysator, 56 mg (3.10^{-4} Mol) phenylglyoxylsaures Kalium, 0,5 g Phenyl-glyoxylsäure, 4,5 g Phenol. Temperatur 100,4°.

Nach 5′: 0,6 mg, 10′: 0,6 mg CO_2.

b) *Wirkung der Verdünnung.*

1.) 10^{-4} Mol Phenyl-amino-essigsäure, 2 g Phenol, 0,5 g Phenylglyoxylsäure. Temperatur 134°. Die ersten 2 Minuten verworfen.

---

[1]) M. 34, 1741 (1913).

Digitized by Google

5′: 29,6 mg, 10′: 37,9 mg CO_2.

2.) Wie 1., aber 4,5 g Phenol. 5′: 35,9 mg, 10′: 51,9 mg CO_2.

3.) Wie 1., aber 7,5 g Phenol. 5′: 42,3 mg, 10′: 63,4 mg CO_2.

c) *Wirkung des phenyl-glyoxylsauren Kaliums* auf die Aktivität der Phenyl-amino-essigsäure.

1.) 10^{-4} Mol Phenyl-amino-essigsäure, ohne Kaliumsalz. Temperatur 100,3°; 2 Minuten verworfen. 5′: 13,9 mg, 10′: 22,9 mg CO_2.

2.) Wie 1., aber 3.10^{-4} Mol Kaliumsalz.

5′: 22,3 mg, 10′: 38,8 mg CO_2.

d) *Neue Katalysatoren.* Bei 1.)—3.) Messung nach 2′, bei 4.)—5.) sofort.

1.) 10^{-4} Mol p-Methoxy-phenyl-amino-essigsäure. Temperatur 134°.

5′: 29,5 mg, 10′: 41,2 mg CO_2.

2.) 10^{-4} Mol m-Nitro-phenyl-amino-essigsäure. Temperatur 134°.

5′: 44,5 mg, 10′: 62,3 mg CO_2.

3.) 10^{-4} Mol β-Amino-oxindol-pikrat, 3.10^{-4} Mol Kaliumsalz. Temperatur 100,4°. 5′: 62,3 mg, 10′: 70,9 mg CO_2.

4.) 2.10^{-5} Mol Amino-oxindol-pikrat, 3.10^{-4} Mol Kaliumsalz. Temperatur 100,4°. 5′: 34,0 mg, 15′: 68,7 mg CO_2.

5.) 5.10^{-6} Mol Amino-oxindol-pikrat, 3.10^{-4} Mol Kaliumsalz. Temperatur 100,4°. 15′: 21,9 mg, 30′: 24,9 mg CO_2, das sind 113 Mol CO_2 auf 1 Mol Katalysator.

Über einige neue, durch Schimmelpilze gebildete Substanzen;

von *Nadine Wijkman.*

(Aus den Chem. Laboratorien der Stockholmer Hochschule und der Bayr. Akademie der Wissenschaften zu München).

(Eingelaufen am 29. November 1930.)

Schon mehrere Forscher [1]) haben das Pyronderivat $C_6H_6O_4$, die Kojisäure, in Kulturen von Aspergillusarten auf Nährlösungen mit verschiedenen Kohlenstoffquellen gefunden. Auffällig große Mengen dieser Säure erhielt ich mit Asp. flavus auf einer Nährlösung, die Rohrzucker als C-Quelle

[1]) Zuletzt A. Corbellini und B. Gregorini, G. 60, 244 (1930).

Digitized by Google

und als mineralische Bestandteile nur 3 Salze in einer Gesamtmenge kleiner als 0,3 Proc. enthielt. Mit einem Penicillium glaucum in neuen Glasgefäßen habe ich, unter im übrigen ganz denselben Bedingungen, anstatt der Kojisäure große Mengen in Wasser schwer löslicher, farbloser, schön krystallisierender Substanzen erhalten, die ein Molekulargewicht haben, das mehr als zweimal so groß ist als das der Kojisäure.

Eine umfassende biochemische Arbeit zeigte sich notwendig, um mit dieser einfach zusammengesetzten Nährlösung eine reproduzierbare Herstellungsmethode für die neuen Produkte zu erreichen. Ich will nur zwei Ergebnisse dieser Untersuchung hier kurz erwähnen. Die Art der Impfung und besonders die Menge des Impfmaterials beeinflußt in hohem Maß die Entwicklung des Pilzes. Die Beschaffenheit des Glases der Kulturgefäße ist hier ebenso wie bei der Herstellung der Kojisäure[1]) von Einfluß auf die Entwicklung der Pilzkultur. In Gefäßen, die monatelang zu Pilzkulturen verwendet worden waren, ist mit der betreffenden Nährlösung überhaupt kein Wachstum des Pilzes zu erreichen, das zur Bildung zusammenhängender — wenn auch schwacher — Pilzdecken führt. Diese Beobachtung gibt also einen neuen Beleg dafür, daß geringe mineralische Bestandteile die Entwicklung einer Pilzkultur stark beeinflussen können, wie u. a. H. Bortels[2]) in den letzten Jahren gefunden hat.

Systematische Versuche mit Zusatz von Pufferlösungen nach Mcllvaine[3]) mit Ausgangs-p_H 2—8 führten zu farblosen bis blutrot gefärbten Pilzkulturen. Die Isolierung des Farbstoffes, der in saurer Lösung gelb und in Petroläther löslich, in alkalischer Lösung rotviolett und in Wasser löslich ist, ist mir über das Kaliumsalz gelungen. Näheres darüber, wie der Bericht über den biologischen Teil der Arbeit, folgt später.

Durch die Verwendung nach Mc Ilvaine gepufferter

---

[1]) H. 132, 104 (1924). [2]) Bio. Z. 182, 301 (1927).
[3]) Z. Biol. Chem. 49, 183 (1921).

Digitized by Google

Lösungen mit einem Ausgangs-$P_H = 4$ ist eine reproduzierbare, erstaunlich gute Herstellungsmethode der in Wasser schwer löslichen Penicillium-Substanzen gefunden. Diese sind vom 6. Tag ab als gut ausgebildete Krystalle auf der unteren Seite der Pilzdecken und nach etwa 14 Tagen größtenteils am Boden der Glasgefäße zu finden. Das Ausgangsmaterial für die chemische Untersuchung wurde ausschließlich aus dieser Krystallmasse genommen. Bei der Herstellung der Nährlösung kamen gleiche Volumina destilliertes Wasser und Münchener Leitungswasser zur Verwendung und die totale Menge mineralischer Bestandteile war kleiner als 0,6 Proc. Die Menge der Bodenkrystalle, die wenig Verunreinigungen enthalten, beträgt etwa 15 Proc. des verbrauchten Rohrzuckers und die Gesamtausbeute dürfte 20 Proc. übersteigen. Sie erinnert also an die mehrerer Flechtensäuren.

Durch verschiedene Löslichkeit in Alkohol sind bisher aus der Krystallmasse 2 Substanzen isoliert worden. Die in Alkohol ziemlich leicht lösliche *Glauconsäure 1*, die die Hauptmasse der Krystalle ausmacht, enthält gemäß den bisherigen Analysen ein Atom Sauerstoff mehr als *Glauconsäure 2*, und zwar in Form einer acetylierbaren OH-Gruppe. Substanz 1, die den Schmelzpunkt 202° hat, gibt, wenn sie wenig über den Schmelzpunkt erhitzt wird, ein wohlriechendes Keton. Dies ist aber bei der Subst. 2 nicht der Fall. Ihr Schmelzpunkt ist 186°.

Die chemische Untersuchung der von mir gefundenen Glauconsäure 1 und Glauconsäure 2, über die ich hier zu berichten habe, hat bisher für Substanz 1 zu einer Formel $C_{18}H_{20}O_7$ geführt. Zwar liegen die Kohlenstoffwerte der vielen in verschiedenen Laboratorien ausgeführten Analysen durchschnittlich etwas hoch. Die Molekulargewichtsbestimmungen nach Rast führten zu einem durchschnittlichen Wert, der mit der Formel einigermaßen stimmt. Bei der Titration in der Wärme hat man Werte erhalten, die für eine 4-basische Säure von der angenommenen Formel sprechen. Vor allem aber steht die Zusammensetzung der Substanzen, die bei der thermischen Spaltung gebildet werden, mit dieser Formel im Einklang. Diese Spaltung hat zu interessanten

Digitized by Google

Substanzen geführt. Beim Erhitzen wenig über den Schmelzpunkt zerfällt die Säure 1 teils in ein flüchtiges Keton, dessen Semicarbazon und Dinitrophenylhydrazon zur Formel $C_7H_{12}O$ geführt haben, teils in eine schön krystallisierende Substanz, die bei 171° schmilzt. Die Analysen stimmen gut auf $C_{11}H_8O_6$.

Ein Acetyl- und ein Benzoylderivat sind dargestellt. Eine Acetylbestimmung zeigt das Vorliegen eines Monoacetylderivats. Auch die Darstellung einer Nitroverbindung ist gelungen. Dies scheint von besonderem Interesse zu sein, da hierdurch wohl das Vorhandensein eines Benzolkerns in der aus Zucker umgebauten Säure nachgewiesen ist. Reduktionsversuche mit Zink und Eisessig führten zu einer Verbindung, die 2 H mehr enthält als die Säure 1 und die bei 235° schmilzt.

Die Titrationen mit $^n/_{10}$-NaOH der Säure 1 ihrer Acetyl- und Nitroverbindung zeigen große Ähnlichkeit. In der Kälte sind keine scharfen Endwerte zu erhalten. Sie liegen zwischen 2 und 3 Äquivalenten. In der Wärme lassen sich die 3 Substanzen als 4-basische Säuren titrieren. Nach dem Ansäuern gewinnt man das Ausgangsmaterial zurück. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß in der Molekel der betreffenden Substanzen eine oder mehrere Lactonbindungen vorhanden sind. Das Reduktionsprodukt vom Schmelzp. 235° titriert sich als 3-basische Säure. Dies spricht dafür, daß beim Kochen der Säure 1 mit Zink und Eisessig eine Lactonbindung reduktiv aufgespalten wird.

Zu der Frage, ob in der Molekel eine Carboxylgruppe vorhanden ist, ist zu sagen, daß beim Veresterungsversuch mit methylalkoholischer Salzsäure das Ausgangsmaterial zurückgewonnen wurde. Mit Diazomethan wird Stickstoff entwickelt. Aus dem öligen Reaktionsprodukt, das im Hochvakuum bei 210° gut übergeht, ist bisher keine krystallisierte Substanz erhalten worden.

Die Einwirkung starker Lauge führt zur Bildung gefärbter Substanzen bzw. solcher enolischer Natur. Die bisherigen Ergebnisse bedürfen noch weiterer Bearbeitung.

Digitized by Google

Die thermische Spaltung.

Das ungesättigte Keton, $C_7H_{12}O$. Das bei der thermischen Spaltung gebildete Keton ist stark ungesättigt. Mit Brom reagiert es augenblicklich, wobei 2 Atome aufgenommen werden. Die katalytische Anlagerung von Wasserstoff führt zur Aufnahme von etwas mehr als 2 Atomen. Im Keton muß also eine Kohlenstoff-Doppelbindung vorhanden sein. Die Hydrierungssubstanz, eine wie ein Terpenalkohol riechende Flüssigkeit, gibt kein Dinitro-phenylhydrazon und kein Semicarbazon, und bemerkenswerterweise mit Phenylisocyanat auch kein Urethan. Auch gegen Permanganat zeigt das Keton seine stark ungesättigte Natur. Als Oxydationsprodukt ist bisher *Propionsäure* isoliert worden. Die positive Nitroprussidnatrium-Probe deutet auf Bildung einer Substanz, die eine CO-Gruppe enthält. — Erst nach dem Erwärmen führt die Jodoformprobe mit dem Keton zur Bildung von Krystallen.

Die Bildung von Ketonen scheint den Schimmelpilzen nichts Fremdes zu sein. Bei der Herstellung der Säure 1 macht sich immer beim Öffnen der Kulturgefäße ein angenehmer, ketonartiger Geruch stark bemerkbar. Als charakteristische Aromastoffe des Käses sind vor allem durch Penicilliumarten gebildete Methylketone nachgewiesen worden.[1])

Die Spaltsubstanz $C_{11}H_8O_6$. Der Versuch, ein Acetylderivat mit Pyridin und Essigsäureanhydrid herzustellen, scheiterte daran, daß sich die Substanz unter Blaufärbung weiter veränderte. Auch die reinsten Präparate, die bisher erhalten wurden, geben die Reaktion. Nach Einwirkung von Essigsäureanhydrid und wenig Schwefelsäure gibt die Substanz beim Zusatz von Wasser das Ausgangsmaterial zurück. Auch auf andere Weise ist bisher eine alkoholische Gruppe nicht nachgewiesen. Veresterungsversuche mit methylalkoholischer Salzsäure und Diazomethan haben ähnliche Resultate gebracht wie mit der Säure 1. Die Titration führte zu ähnlichen Ergebnissen wie dort. Durch Kochen mit Zink und Eisessig ist eine Substanz entstanden, die — über das Ag-

[1]) M. Stärkle, Bio. Z. 151, 371 (1924); O. Acklin, Bio. Z. 204, 253 (1929).

Digitized by Google

Salz gereinigt — bei der Titration sich als 3-basische Säure erwies. Die Einwirkung von 25-proc. methylalkoholischer Kalilauge führte zur Bildung gefärbter Substanzen und solcher enolischer Natur. Alle diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß in der Spaltsubstanz $C_{11}H_8O_6$ ein größeres Skelett der Säure 1 noch intakt ist.

Die endgültige Konstitutionsaufklärung der Substanzen der thermischen Spaltung, die das Ziel der Arbeit der nächsten Zeit sein wird, dürfte einen neuen Ausgangspunkt zum Studium einiger interessanter biochemischer Themen geben. Dies gilt namentlich für die Frage der Bildung enolischer und phenolischer Substanzen bzw. Pyronderivate aus niederen Kohlehydraten. Wiederholt ist in Pilzkulturen die — oft unregelmäßige — Bildung von Stoffen, die in wäßriger oder alkoholischer Lösung von Eisenchlorid gefärbt werden, beobachtet worden. Die Kojisäure ist in ihrer Konstitution aufgeklärt.[1]) Über Verbindungen, deren Konstitution noch nicht festgestellt ist, liegen Angaben vor u. a. von Carl L. Alsberg und O. Black[2]) und in den letzten Jahren von Wl. Butkewitsch[3]) und H. Bortels[4]). Die Entstehung dieser Substanzen, wie einige Resultate der chemischen Untersuchung der Säure 1 — und besonders die Wirkung starker Lauge — lassen Zusammenhänge mit der Säure 1 vermuten. Bei Versuchen mit mehreren Penicilliumarten, u. a. mit Penic. olivaceum und Penic. purpurogenum, ist es mir aufgefallen, wie leicht Krystalle von rein organischer Zusammensetzung mit der von mir gebrauchten Nährlösung gebildet werden.[5]) In der älteren, vorwiegend botanischen Literatur sind wiederholt in Alkohol lösliche „Körnchen" beschrieben, die in Pilzkulturen auf besonders zuckerhaltigem Nährboden beobachtet wurden.[6]) Es fragt sich, ob nicht mehrere der betreffenden, wie einige der obenerwähnten Substanzen, in eine Gruppe einzureihen sind. Die verschiedenen gelben bis roten Farben der Körnchen, die in der Lite-

[1]) T. Yabuta, Chem. Soc. **125**, 575 (1924).

[2]) U. S. Dep. Agricult. Bureau of Plant Industry. Bulletin, Washington. Nr. 270, 7 (1913).

[3]) Planta, Arch. f. wiss. Bot. **1**, 657 (1926).

[4]) Bio. Z. **182**, 340 (1927).

[5]) Die chemische Untersuchung dieser Substanzen, wie des von mir isolierten Farbstoffes, ist beabsichtigt.

[6]) O. Stoll, Diss. Würzburg 1905; H. Zukal, Sitzber. d. Kais. Akad. d. Wiss. in Wien, Math.-naturw. Klasse 5, 98, Abt. 1, 563 (1889); C. Wehmer, Mém. Soc. Phys. et d'Hist. Nat. de Genéve, **33**, 2:me part., Nr. 4, 67 (1901); T. Milburn, Zentralbl. f. Bakt., 2. Abt., **13**, 268 (1904); Einige Angaben sind vorhanden in Lafar, Handbuch d. techn. Mykologi, IV, Jena 1905—1907.

Digitized by Google

ratur angegeben werden, könnten — wie das der Fall bei den von mir gebrauchten Versuchsbedingungen ist — auf Verfärbung mit einem Farbstoff zurückzuführen sein.[1])

Ein zweites Thema, wozu die Konstitutionsaufklärung der neuen Säuren Anregung geben dürfte, ist die Entstehung der in Pilzkulturen auftretenden Pflanzensäuren. Zurzeit will ich mich darauf beschränken, an den von T. Chrzaszcz und D. Tiukow[2]) gemachten Befund zu erinnern, daß die Zitronensäurebildung bei den von ihnen untersuchten 42 Penicilliumarten einen normalen Stoffwechselprozeß darstellt.[3]) Ich will hinzufügen, daß nach meinen Erfahrungen, wie nach mehreren Angaben in der Literatur, die Bildung von Substanzen, die der Säure 1 ähnlich sind, bei geeigneten Versuchsbedingungen eine gewöhnliche Erscheinung zu sein scheint.

Versuche.

Glauconsäure 1.

Die Isolierung der Säure 1 aus den Bodenkrystallen gelingt durch Lösen in warmem Alkohol und Krystallisieren aus der warmen Lösung nach Zusatz von Wasser. Es hat sich als vorteilhaft gezeigt, das Wasser zuerst nur bis zur Trübung zuzufügen. Beim Erwärmen während einiger Minuten setzt sich am Boden und an den Wänden eine etwas gelb gefärbte Masse ab, die harzige Verunreinigungen enthält. Nach wiederholtem Zusatz von wenig Wasser und Erwärmen bringt man neue Mengen Verunreinigungen weg, bis eine gut krystallisierte Masse zu erhalten ist. Nach Wasserzusatz erwärmt man, bis alles auskrystallisiert ist. Das Lösen in Alkohol und Krystallisieren nach Zusatz von Wasser ist wiederholt worden, bis die Abscheidung nicht mehr harzig, sondern vollkommen krystallin ist. Durch fraktionierte Krystallisation aus Alkohol ist die Säure 1 als die in Alkohol leichter lösliche Substanz zu gewinnen. Nach sorgfältiger Wiederholung der beschriebenen Operationen liegt der Schmelzpunkt der zuletzt aus Eisessig umkrystalli-

[1]) In sämtlichen von mir untersuchten Penic.-Kulturen habe ich mit der betreffenden Nährlösung für bestimmte p_H die Bildung von Farbstoffen konstatieren können.

[2]) Bio. Z. 204, 106 (1929).

[3]) Vgl. auch O. Brefeld, Bot. Unters. über Schimmelpilze, 2. Heft. Die Entwicklungsgeschichte von Penicillium. Leipzig 1874. S. 68.

Digitized by Google

sierten Substanz bei 202°. Sie krystallisiert in Prismen. Ist leicht löslich in Eisessig, Essigester und Pyridin, schwerer in kaltem Äthylalkohol und Benzol und schwer in Äther und Petroläther. Ist optisch inaktiv. Brennt mit rußender Flamme. Liebermanns Reaktion[1]) negativ. Mit $FeCl_3$ keine Färbung. Enthält keine OCH_3-Gruppe.

3,509, 4,146, 4,552, 4,050 mg Subst. (bei 110° im Vakuum getrocknet, keine Abnahme). — 4,998 mg Subst. (bei 60° im Hochvakuum über P_2O_5 getrocknet, keine Abnahme): 7,98, 9,49, 10,39, 9,24, 11,425 mg CO_2, 1,79, 2,12, 2,40, 2,14, 2,51 mg H_2O.

$C_{18}H_{20}O_7$ (348)	Ber.	C 62,04	H 5,79
	Gef.	„ 62,02, 62,43, 62,25,	„ 5,71, 5,72, 5,90
		„ 62,22, 62,34	„ 5,91, 5,62.

Molekulargewichtsbestimmung (nach Rast). 4,8, 0,226, 0,473 mg Subst. bei 110° i. V. getrocknet. 0,252, 0,298 mg Subst. bei 60° i. H. v. über P_2O_5 getrocknet: in 44,3, 6,872, 6,30, 2,040, 2,300 mg Campher: Δ 13,0°, 3,5°, 7,5°, 16,0°, 16,5°.

Mol.-Gew. Ber. 348 Gef. 333, 376, 400, 309, 314.

Titration. In der Kälte: 0,0826, 0,0680 g Subst. in Alkohol: 6,52, 5,13 ccm $^n/_{10}$-NaOH.

Äquivalent für eine 3 (2)-bas. Säure: Ber. 116 (174) Gef. 127, 133.

In der Wärme: 0,0795, 0,0317, 0,0354 g Subst. in Alkohol: 9,88, 3,62, 4,00 ccm $^n/_{10}$-NaOH.

Äquivalent für eine 4-bas. Säure: Ber. 87 Gef. 80, 88, 89.

Acetylverbindung. 0,5 g Subst., in 3 ccm Pyridin gelöst, werden mit 2 ccm Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 15 Stunden Stehen bei Zimmertemperatur wird die Lösung langsam in Eiswasser gegossen. Die weiße Fällung wird kalt abfiltriert und mit Eiswasser gut gewaschen. Aus Eisessig sind Krystalle erhalten worden, die bei 175° schmelzen. Sie lassen sich aus Methylalkohol unverändert umkrystallisieren und können also kein Säureanhydrid darstellen.

3,080, 3,016, 3,290 mg Subst. (bei 110° i. V. getrocknet): 6,99, 6,77, 7,38 mg CO_2, 1,57, 1,54, 1,58 mg H_2O.

$C_{20}H_{22}O_6$ (390)	Ber.	C 61,51	H 5,68
	Gef.	„ 61,90, 61,22, 61,18	„ 5,70, 5,71, 5,37.

[1]) B. 18, 1804 (1885).

Digitized by Google

Titration. In der Wärme: 0,0201 g $C_{20}H_{22}O_8$ in Alkohol: 1,98 ccm $^n/_{10}$-NaOH.

Äquivalent für eine 4-bas. Säure Ber. 97,5 Gef. 102.

Zur *Acetylbestimmung* wurde die von Kögl und Postowsky[1]) beschriebene Apparatur verwendet. Eine Kontrollbestimmung mit der Säure 1 ergab Spuren von saurem Destillat, die im Laugeverbrauch berücksichtigt sind. 22,157 mg Subst.: 0,58 ccm NaOH (0,0984 n).

$C_{20}H_{22}O_8$ (390) Ber. $CH_3 \cdot CO$ 11,0 Gef. $CH_3 \cdot CO$ 11,1.

Das Resultat spricht also für eine Monoacetylverbindung der Säure 1.

Benzoylverbindung. Man läßt 0,3 g Subst. in möglichst wenig Pyridin gelöst, mit einigen Tropfen Benzoylchlorid $^1/_2$ Stunde bei 20° reagieren. Nach Zusatz des gleichen Volumens Pyridin und Ausäthern wird die Ätherschicht mit Wasser und zuletzt mit verdünnter Salzsäure gewaschen, bis kein Geruch von Pyridin mehr zu bemerken ist. Aus der mit $CaCl_2$ getrockneten Lösung erhält man Krystalle, die bei 170° schmelzen.

3,443 mg Subst. bei 80° i. V. getrocknet: 8,37 mg CO_2, 1,59 mg H_2O.

$C_{36}H_{24}O_8$ (452) Ber. C 66,34 H 5,35 Gef. C 66,30 H 5,17.

Nitro-Verbindung. 1 g Subst. wird mit 2,5 ccm Salpetersäure (1,52) und 2,5 ccm konz. Schwefelsäure eine Stunde am Rückflußkühler erhitzt. Nach Zusatz von Wasser fällt eine weiße Masse (0,8 g) aus, die aus Äther in prismatischen Nadeln krystallisiert. Die Nadeln sind oft in charakteristischer Weise zu schmalen Bündeln angeordnet. Schmelzp. 159°.

5,59 mg Subst. bei 80° i. V. getrocknet: Abnahme 0,020 mg. — 3,676 mg Subst. (trocken): 7,40 mg CO_2, 1,66 mg H_2O. — 5,823 mg Subst. 0,189 ccm N (24°, 714 mm).

$C_{18}H_{19}O_9N$ (393) Ber. C 54,94 H 4,87 N 3,56
Gef. „ 54,90 „ 5,05 „ 3,51.

Titration in der Wärme: 0,0101 g Substanz in Alkohol: 1,03 ccm $^n/_{10}$-NaOH.

Äquivalent für eine 4-bas. Säure: Ber. 98 Gef. 98.

Reduktionsprodukt $C_{18}H_{22}O_7$. Eine Mischung von 3 g Subst. und 2 g Zinkstaub wird mit 15 ccm Eisessig versetzt. Nach 8 Stunden langem Kochen am Rückfluß wird

[1]) A. 440, 34 (1924).

Digitized by Google

heiß filtriert, mit heißem Eisessig gewaschen und der Eisessig im Vakuum wegdestilliert. Nach Zusatz von Wasser bildet sich ein Filz von langen, feinen, rosettenförmig geordneten Nadeln. Sie werden in Äther gelöst und die Ätherlösung wird mit Wasser gut geschüttelt. Nach Trocknen und Einengen der Ätherlösung erhält man große, oft sechsseitige, scharfspitzige Krystalle. Nach Umkrystallisieren aus Äther, bis die Mutterlauge ganz farblos ist, schmelzen sie bei 235°.

8,440 mg Subst. bei 80° i. V. getrocknet: Abnahme 0,184 mg. — 4,064 mg Subst. (trocken): 9,21 mg CO_2, 2,42 mg H_2O.

$C_{18}H_{32}O_7$ (350)	Ber.	C 61,69	H 6,33
	Gef.	„ 61,81	„ 6,66.

Titration. In der Wärme: 0,0204 g $C_{18}H_{32}O_7$ in Alkohol: 1,80 ccm $^n/_{10}$-NaOH.

Äquivalent für eine 3-bas. Säure Ber. 117 Gef. 113.

Die Substanzen der thermischen Spaltung.

Die Spaltung geschah bei einer maximalen Temperatur von 215°. Das Keton wurde im Stickstoffstrom in einen Kolben, der sich in guter Kältemischung befand, überdestilliert. In besonderem Versuch wurde untersucht, ob Kohlendioxyd abgespalten wird. Es wurde mit einem Stickstoffstrom in eine mit Barytlauge beschickte Péligotröhre übergetrieben. Es zeigte sich, daß zwar Kohlendioxyd entsteht, daß die Menge aber nur ein Teil der für 1 CO_2 berechneten Menge ist.

Das ungesättigte Keton.

Das Öl ging in einem Widmerschen Kolonnenapparat unter 720 mm bei 146° über und stellte eine farblose, flüchtige, leichtbewegliche und sehr angenehm riechende Flüssigkeit dar. $FeCl_3$-Reaktion negativ. Stark ungesättigt gegen Brom und Permanganat.

4,707, 5,900 mg Subst.: 12,670, 15,860 mg CO_2, 4,45, 5,61 mg H_2O.

$C_7H_{12}O$ (112)	Ber.	C 74,94	H 10,79
	Gef.	„ 73,41, 73,31	„ 10,58, 10,64.

Digitized by Google

Dinitro-phenylhydrazon. 0,3 g Keton und die für 1 Mol berechnete Menge Dinitro-phenylhydrazin in salzsauerer Lösung werden $^1/_2$ Stunde auf Wasserbad erhitzt. Die entstandene Krystallmasse kommt aus heißem Methylalkohol beim Erkalten in langen, roten Nadeln heraus, die bei 173° schmelzen.

3,496, 4,141, 2,595 mg Subst. bei 60° i. V. getrocknet: 6,91, 8,03, 5,06 mg CO_2, 1,57, 2.08, 1,24 mg H_2O. — 3,538, 2,659 mg Subst.: 0,613 (20°, 727 mm), 0,468 (20°, 714 mm) ccm N.

$C_{18}H_{16}O_4N_4$ (292)

Ber.	C 53,40	H 5,52	N 19,18
Gef.	„ 53,91, 52,89, 53,18	„ 5,03, 5,62, 5,35	„ 19,31, 19,26.

Semicarbazon. 0,2 g salzsaures Semicarbazid, in wenig Wasser gelöst, werden mit 0,18 g Kaliumacetat, in Alkohol gelöst, und mit 0.2 g Keton versetzt. Man fügt Wasser und Alkohol bis zur völligen Lösung zu und erwärmt 20 Minuten auf dem Wasserbad. Beim Zusatz von Wasser scheiden sich weiße Krystalle (0,23 g) aus. Aus Methylalkohol unter Zusatz von wenig Äther erscheinen sie in gut ausgebildeten Prismen. Schmelzp. 183°.

3,448 mg Subst. bei 100° i. V. getrocknet, 4,771 mg Subst. (i. Hochv. bei 80° ü. P_2O_5 getrocknet, keine Abnahme): 7,20, 9,860 mg CO_2, 2,72, 3,71 mg H_2O. — 2,587, 3,380 mg Subst.: 0,593 (20°, 719 mm), 0,781 (20°, 714 mm) ccm N.

$C_8H_{15}ON_3$ (169)	Ber.	C 56,76	H 8,94	N 24,85
	Gef.	„ 56,95, 56,36	„ 8,83, 8,70	„ 25,26, 25,29.

Brom-Aufnahme. 0,069 g Keton verbrauchten 0,94 ccm einer Brom-Eisessiglösung, die in 1 ccm 0,1 g Brom enthielt.

$C_7H_{12}O$ (112) Ber. für 2 Br 0,098 g Br Gef. 0,094 g Br.

Hydrierung des Ketons. 0,36 g Keton in 3 ccm Eisessig gelöst wurde mit 0,06 g PtO_2, nach Adams-Shriner[1]) hergestellt, hydriert.

Ber. für 2 H 83 ccm H_2 Gef. 103 ccm H_2.

Nach Zusatz von Äther und Abfiltrieren vom Pt wurde die Lösung durch Ausschütteln mit Sodalösung entsäuert. Die Ätherlösung — mit Wasser gewaschen und mit Chlorcalcium getrocknet — läßt nach Abdampfen des Äthers eine schwach gelb gefärbte Flüssigkeit zurück, die bei etwa 120° siedet.

[1]) Am. Soc. 45, II, 2171 (1923).

Digitized by Google

Oxydation mit Permanganat. Die Reaktionsflüssigkeit vom Keton und kalt gesättigtem $KMnO_4$ wurde nach Ansäuern im Ölbad so lange erhitzt, bis etwa $^2/_3$ der Flüssigkeit überdestilliert war. Das Destillat, mit Kalilauge schwach alkalisch gemacht, wird eingeengt, schwach angesäuert und mit Silberacetatlösung versetzt. Aus heißer wäßriger Lösung krystallisiert das gebildete Ag-Salz in breiten Nadeln.

Zur Analyse wurde bei 80° im Vakuum getrocknet. 2,397 mg Subst.: 1,426 mg Rückstand.

$C_3H_5O_3Ag$ (180,9) Ber. Ag 59,63 Gef. Ag 59,49.

Beim Zerlegen des Ag-Salzes mit Salzsäure ist ein schweißähnlicher Geruch zu bemerken.

Die Spaltsubstanz $C_{11}H_8O_6$.

Die Spaltsubstanz $C_{11}H_8O_6$ krystallisiert schon beim Anreiben des Rückstandes im Reaktionskolben mit Äther. Aus Eisessig krystallisiert sie leicht in Prismen. Schmelzp. 171°. Mit Brom-Eisessig keine Aufnahme von Brom. Keine $FeCl_3$-Reaktion. Keine Färbung mit konz. H_2SO_4.

3,789, 3,989 mg Subst. bei 80° i. V. getrocknet: 5,204 mg Subst. 2 Stunden i. Hochv. ü. P_2O_5 getrocknet, keine Abnahme); 7,77, 8,23, 10,670 mg CO_2, 1,20, 1,18, 1,59 mg H_2O.

$C_{11}H_8O_6$ (236) Ber. C 55,92 H 3,42
Gef. „ 55,93, 56,27, 55,92 „ 3,54, 3,31, 3,42.

Molekulargewichtsbestimmung (nach Rast). 0,570, 0,429, 0,249, 0,176 mg Subst.: in 7,83, 7,64, 2,470, 2,620 mg Campher: Δ 14°, 8°, 16,5°, 10,5°.

Mol. Gew. Ber. 236 Gef. 208, 281, 244, 256.

Titration. 0,0302 g Subst. verbrauchten in der Wärme 5,12 ccm $^n/_{10}$-NaOH.

Äquivalent für eine 4-bas. Säure Ber. 59 Gef. 59.

Glauconsäure 2.

Aus abs. Alkohol krystallisiert die Säure 2 in dicken, gekreuzten, an den Enden zugespitzten Säulen. Die Substanz läßt sich im Hochvakuum unzersetzt destillieren.

Zur Analyse wurde im Vakuum bei 80° getrocknet. Keine Abnahme.

3,410 mg Subst.: 8,11 mg CO_2, 1,83 mg H_2O.

$C_{18}H_{20}O_6$ (332) Ber. C 65,03 H 6,07 Gef. C 64,86 H 6,01.

Digitized by Google

Titration. In der Wärme: 0,0312 g Subst. in Alkohol: 3,6 ccm $^n/_{10}$-NaOH.

Äquivalent für eine 4-bas. Säure Ber. 83 Gef. 87.

Beim Versuch, eine Acetylverbindung in ähnlicher Weise wie von Säure 1 — mit 0,3 g Subst. in 2 ccm Pyridin gelöst und 1,2 ccm Essigsäureanhydrid — herzustellen, sind Krystalle erhalten worden, die durch Krystallform, Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt sich mit dem Ausgangsmaterial identisch erwiesen.

Die Möglichkeit, den biochemischen Teil der Arbeit durchzuführen, verdanke ich der Wissenschaftlichen Station für Brauerei in München (Direktor Prof. H. Lüers und Privatdozent Dr. H. Fink). Die Zuteilung von Mitteln aus „Längmanska Kulturfonden" und Stipendien aus „Fredrika-Bremer-Förbundet" und „Per Erik Lindahls Stipendiefond" haben die weitere Durchführung der Arbeit ermöglicht. Für alle diese Förderung der Arbeit bin ich zu großem Danke verpflichtet.

Über aktives Eisen. VI.[1]

Seine Charakterisierung durch Benzidinperoxydase und Katalase;

von *A. Simon* und *Th. Reetz.*

Mit 23 Figuren im Text.

[Aus dem Laboratorium für anorgan. Chemie und anorg.-chem. Technologie der Techn. Hochschule Stuttgart.]

(Eingelaufen am 15. November 1930)

In einer früheren Mitteilung[2]) hatten wir die Unterschiede der Benzidinreaktion bei den verschiedenen Eisensalzen geklärt und Methoden ausgearbeitet, um das katalytische Oxydationsvermögen von einfachen, komplexen Eisenverbindungen, Blut und Hämoglobin gegenüber Benzidin—Wasserstoffsuperoxyd sowohl bei alkoholischem wie wäßrigem Benzidinreagenz quantitativ messen zu können. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Klassifizie-

[1]) Simon u. Kötschau, Z. a. Ch. **164**, 101 (1927); **168**, 129 (1927); Südd. Apothekerztg. 1927, Nr. 63; 1929, Nr. 1; Münch. med. Wchschr. **75**, 122 (1928). [2]) Z. a. Ch. **194**, 89 (1930).

Digitized by Google

rung der oben genannten Verbindungen nach der Größe ihrer Peroxydase wie auch Katalase und mit den Mechanismen der Oxydationsvorgänge bei der Aktivierung des Wasserstoffperoxyds durch Eisen. Schon Wieland[1]), von dem grundlegende Studien über dieses Problem vorliegen, hat darauf hingewiesen, daß die Behandlung dieses Themas nicht nur vom rein chemischen Standpunkt aus interessant ist, sondern für die biologischen Oxydationsvorgänge große Bedeutung hat, weil bei letzteren das Wasserstoffsuperoxyd wahrscheinlich als intermediäres Produkt auftritt und von dem in jeder Zellflüssigkeit vorhandenen Eisen aktiviert wird. Weiterhin war ein quantitativer Vergleich der Eisenverbindungen mit dem Hämoglobin bedeutungsvoll, weil letzteres nach O. Warburg[2]) dem Atmungsferment nahe verwandt ist, und als Verbindung mit zweiwertigem Eisen[3]) mit dem von uns (vor allem bei Eisenquellen) bearbeiteten Ferroionenproblem in Beziehung stand. Im speziellen waren unsere Bemühungen darauf gerichtet, festzustellen, welche Form des Eisens den aktiven Zustand bedingt und worauf die sogenannte Alterung der Eisensalze beruht. Die Peroxydase wurde hauptsächlich mit Benzidin als Ambozeptor, die Katalase am Hydroperoxyd studiert. Die Äquivalentumsätze an Benzidin wurden nach den in der 5. Mitteilung beschriebenen Methoden aus der Menge des unveränderten Benzidins bestimmt.

Peroxydase-Versuche mit wäßriger, alkoholischer Benzidinhydrat–Wasserstoffperoxydlösung in Abhängigkeit vom p_H.

Bei den folgenden Versuchen wurde zu je 100 ccm der Lösung *a*[4]) je 1 ccm einer $^n/_{100}$-Eisensalzlösung zugesetzt.

[1]) Wieland u. Franke, A. 457, 1 (1927).

[2]) Naturw. 16, 345 (1928).

[3]) William Küster, Chemie, Zelle und Gewebe 12, 1 (1926); H. 110, 93 (1920).

[4]) Vgl. dazu die 5. Mitteilung. a enthält in 110 ccm: 10 ccm 0,1-proc. H_2O_2, 10 ccm 0,5-proc., alkoholische Benzidinhydratlösung, wechselnde Mengen Säure bzw. Lauge zur Erzeugung der jeweiligen p_H-Konzentration; der Rest ist Wasser.

Digitized by Google

Da schon früher (Mitteilung 5) beobachtet worden war, daß die Katalyse in salzsaurer Lösung anders verläuft, als in essigsaurer, so wurden die einzelnen Wasserstoffionenkonzentrationen einmal mit Salz und das andere Mal mit Essigsäure erzeugt.[1]) Zur Klassifizierung der einzelnen Eisenverbindungen wurden *Ferrobicarbonat*, *Ferrichlorid*, *Natriumpentacyanomonoaquoferroat* (Aquosalz), *Natriumpentacyanomonoaquoferriat* (Ferriat), *Hämoglobin* und *Blut* in den Kreis der Untersuchung gezogen. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihen sind in den Figg. 1—6 veranschaulicht; aus Raumersparnis ist hier wie im folgenden auf Wiedergabe der Tabellen verzichtet.[2]) Auf der Ordinate ist der relative Umsatz (umgesetzte Äquivalente Benzidin auf 1 Äquivalent Eisen) und auf der Abszisse die Zeit in Minuten aufgetragen.

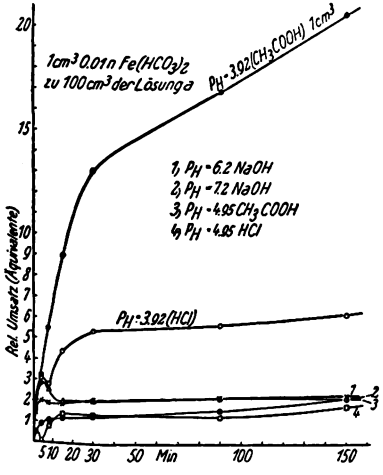


Fig. 1. (Benz.-Alkohol).

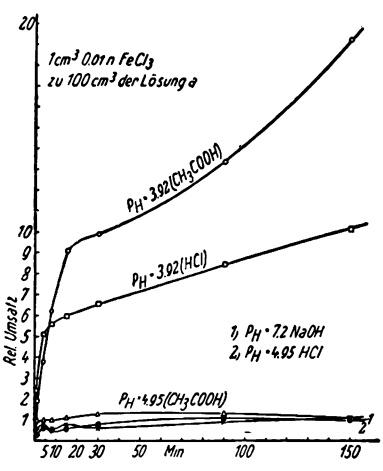


Fig. 2. (Benz.-Alkohol).

Fig. 1 zeigt das Umsatzmaximum für das Ferrobicarbonat bei $p_H = 3{,}92$, und zwar in essigsaurer Lösung. Wäh-

[1]) Die Einstellung der p_H-Werte geschah mit dem Doppelkeilkolorimeter.

[2]) Tabellen und ausführlichere Versuchsergebnisse finden sich bei Th. Reetz, Inaugural-Dissertation Stuttgart (1930). (Schreibmaschinenexemplar.)

Digitized by Google

rend Petow und Kosterlitz[1]) bei $p_H = 5$ das Maximum der Benzidinblaufärbung angeben, fanden Wieland und Franke[2]) in Übereinstimmung mit uns bei katalytischen Messungen an Ferrosalz und Wasserstoffperoxyd bei Glykolsäure als Acceptor den größten Umsatz ebenfalls bei $p_H = 3{,}9$.

Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse für das Ferrichlorid, welches unter denselben Bedingungen ebenfalls bei $p_H = 3{,}92$ (Essigsäure) das Maximum der Umsetzung erreicht (Fig. 2). Dieser Befund mag zuerst überraschen, da nach den bisherigen Untersuchungen von Simon und Kötschau nur die Ferroionen stark wirken sollen. Nun vermag aber Ferrichlorid als solches ohne Wasserstoffsuperoxyd Benzidin zu oxydieren, wobei es selbst ins Ferrochlorid übergeht. Diese Ionenreaktion des Ferrichlorids verläuft momentan, so daß praktisch sofort Ferrochlorid zur Einwirkung kommt. Andererseits wird Ferrobicarbonat bei Gegenwart von Hydroperoxyd wenigstens teilweise direkt zur Ferristufe oxydiert und diese dann durch Einwirkung auf Benzidin reduziert. Es muß deshalb hier zwischen Ferro- und Ferristufe zu einem Gleichgewicht kommen, das im Falle des Ferrichlorids sich ebenfalls nur von der anderen Seite einstellt, so daß die absolute Parallelität mit den in Fig. 1 dargestellten Versuchen verständlich wird. Alles für das Ferrobicarbonat Gesagte gilt auch für das Ferrichlorid, da ja in beiden Fällen durch die Umsetzungen die Wirkungen von Ferroacetat bzw. Ferrochlorid gemessen werden.

Auch für das Ferroat Fig. 3 ist die maximale Umsetzung bei $p_H = 3{,}92$. Nur sind die insgesamt umgesetzten Mengen wesentlich kleiner als bei den einfachen Salzen. Daraus geht hervor, daß die von Petow und Kosterlitz angewendete Methode nicht die wahre katalytische Wirkung wiedergibt und ihre Schlußfolgerungen auf irrtümlichen Voraussetzungen beruhen. Das bestätigen auch die Versuche mit Ferriat (Fig. 4). Wenn hier auch das Maxi-

[1]) Z. ges. experim. Medizin **65**, 807 (1929).
[2]) A. **457**, 17 (1927).

Digitized by Google

mum stark zum alkalischen Gebiet von $p_H = 7{,}2$ verschoben ist, so bleibt doch der relative Umsatz mit maximal 14 Äquivalenten erheblich hinter demjenigen der ionisierten einfachen Salze mit maximal 21 Äquivalenten zurück. Die Erklärung für die Wirkung des Fe^{III} im Ferriat liegt darin, daß dieses von sich aus Benzidin oxydiert und ins Ferroat übergeht. Andererseits wird Ferroat bis zu einem Gleichgewichtszustand (vgl. die Ausführungen beim Ferro-Ferriacetat) in saurer Lösung durch Hydroperoxyd wieder zu Ferriat oxydiert, so daß, gleichgültig von welchem der

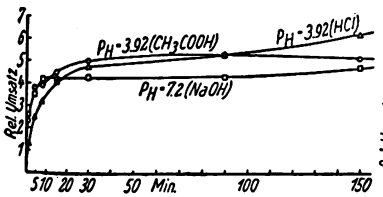


Fig. 3. Ferroat (Benz.-Alkohol).

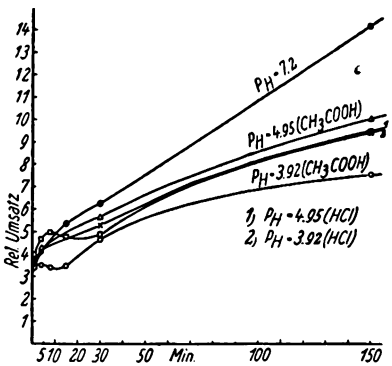


Fig. 4. (Benz.-Alkohol.) Ferriat.

beiden Komplexsalze man ausgeht, im sauren Gebiet der Reaktion sich derselbe Gleichgewichtszustand ausbilden wird. Die Verschiebung der maximalen Wirkung nach höheren p_H-Werten ist beim Ferriat vielleicht dadurch zu erklären, daß in alkalischer Lösung H_2O_2 Ferriat zu Ferroat reduziert und dieser Vorgang schon bei $p_H = 7{,}2$ in geringem Maße einsetzt und das wirksamere Ferroat liefert. Daß in noch stärker basischem Medium die Wirkung trotzdem zurückgeht, ist verständlich, weil hier die große OH'-Konzentration die wirksamen $Fe^{\cdot\cdot}$ sofort in $Fe(OH)_2$ überführen würde. Die Bestätigung dieser Auffassung muß späteren Versuchen vorbehalten bleiben. Jedenfalls ist die Reihenfolge der Salze nach ihrer katalytischen Wirksamkeit so, daß die ionisierten Salze die komplexen Verbindungen wesentlich übertreffen.

Digitized by Google

Von einer ganz anderen Größenordnung ist die Wirkung des Hämoglobins (Fig. 5), welches unter vergleichbaren Verhältnissen 240 Äquivalente umsetzt. Bemerkenswert ist, daß auch Maximum der Hämoglobinwirkung bei $p_H = 3{,}92$ liegt. Hier sind ebenso wie beim Blut wahrscheinlich außer Eisen noch andere Komponenten wirksam. So werden z. B. auch die eisenfreien Abbauprodukte des Hämoglobins — die Porphyrine usw. — H_2O_2 (im alkalischen Gebiet) katalytisch zersetzen können.[1]) Bezüglich des Einflusses des p_H läßt sich, wie Fig. 6 veranschaulicht, feststellen, daß das Maximum der Wirkung für die einfachen Ferrosalze und Hämoglobin bei $p_H = 4$ liegt, während die Komplexe ihr Maximum gegen das alkalische Gebiet verschieben. Hier gehen also Ferroionen und Hämoglobin parallel.

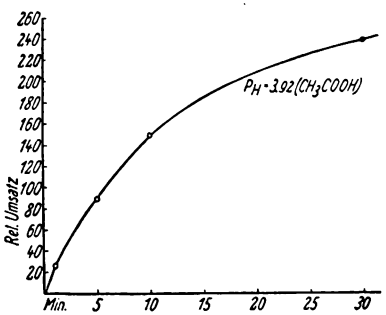


Fig. 5. 1 ccm 0,001 n-Hämoglobin (Benz.-Alkohol).

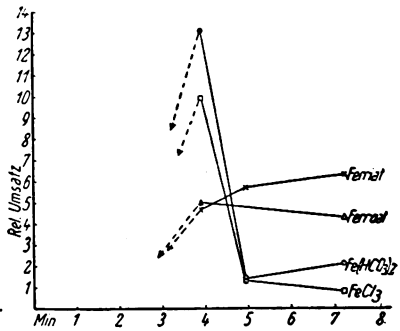


Fig. 6. (Benz.-Alkohol).

Nach Simon und Kötschau[2]) kommt dem $Fe^{\cdot\cdot}$ besonders starke Wirkung zu. Dann ist das Zurückgehen des Umsatzes mit steigendem p_H zu erklären. Das Ferrobicarbonat ist nämlich schon bei $p_H \sim 5$ stark hydrolytisch gespalten und erst in stärker saurem Gebiet ($p_H \sim 4$) liegen weitgehend ionisierte Lösungen vor. Dementsprechend ist natürlich die $Fe^{\cdot\cdot}$-Konzentration im letzteren Falle größer als in den übrigen und parallel damit auch die Wirkung; so steigt der Umsatz von 2 auf 20 Äquivalente.

---

[1]) Kuhn u. Braun, B. 59, 2374 (1926). [2]) a. a. O.

Digitized by Google

In stärker saurem Medium ($p_H = 2$) ist der Umsatz praktisch = 0. Dieser Steilabfall der Wirksamkeitskurven in stärker saurem Gebiet ist bei allen Eisenverbindungen wie auch beim Hämoglobin und Blut festzustellen und auch von Wieland und Franke beobachtet und hervorgehoben worden. In diesem Gebiet ist die $Fe^{\cdot\cdot}$-Konzentration sicher ebenso groß wie bei $p_H \sim 4$, und man sollte dementsprechend starke Wirkung erwarten. Beim Versuch, die $Fe^{\cdot\cdot}$ mit α,α'-Dipyridyl nachzuweisen, fanden wir aber in Übereinstimmung mit Manchot[1]), daß kein Fe^{II} mehr vorhanden war, während es in einer gleichen Lösung von $p_H \sim 4$ stets positive Reaktion veranlaßt. Das war um so unverständlicher, als das sicherlich entstandene Fe^{III} durch direkte Benzidinoxydation doch ständig Fe^{II} zurückbilden mußte. Wir ließen deshalb Ferrichlorid in gleicher Konzentration einmal bei $p_H \sim 4$ und das andere Mal bei $p_H \sim 2$ auf eine, gleichviel Benzidinhydrat, aber kein H_2O_2 enthaltende Lösung einwirken. Während bei $p_H \sim 4$ sofort Benzidinblau entstand, war bei $p_H \sim 2$ keinerlei Veränderung festzustellen. Das bedeutet, daß das Ferrisalz in stärker saurem Medium Benzidin nicht mehr zu oxydieren vermag, dieser Vorgang also auch keine $Fe^{\cdot\cdot}$ zurückbilden konnte. Da nach Manchot[1]) schwach saure Reaktion die Oxydation des Fe^{II} durch H_2O_2 verzögert, stärker saure diese aber begünstigt, so wird bei $p_H = 2$ wahrscheinlich sofort alles Fe^{II} in unwirksames Fe^{III} überführt, das hier auch nicht mehr oxydabel wirkt, wodurch der Steilabfall in Fig. 6 verständlich wird (vgl. hierzu die Tab. 23). Daß Ferrieisen im stärker sauren Gebiet nicht mehr direkt oxydativ auf Benzidin wirkt, dürfte durch das Anwachsen des Oxydationspotentials des Benzidindiimids mit der $H^{\cdot}$-Konzentration bedingt sein. Das Oxydationspotential Benzidin-Benzidinimid ist nicht bekannt. Jedoch kann man durch folgende Überlegung Anhaltspunkte für die Richtigkeit obiger Auffassung gewinnen. Die Oxydation des Benzidins durch Ferrichlorid kann man durch folgende Formel wiedergeben:

[1]) Manchot u. Lehmann, A. 460, 179, 194 (1928).

Digitized by Google

$$(C_6H_4NH_2)_2 + 2FeCl_3 \rightarrow (C_6H_4NH)_2.2HCl + 2FeCl_2$$

oder

$$(C_6H_4NH_2)_2 - 2\ominus = (C_6H_4NH)_2 + 2H^+.$$

Nun gilt nach Nernst für ein solches Oxydationspotential bei Zimmertemperatur[1]) (ε in Volt):

$$\varepsilon = \varepsilon_0 + \frac{0{,}058}{2} \log \frac{[(C_6H_4NH)_2].[H^+]^2}{[(C_6H_4NH_2)_2]}.$$

Wie man sieht, ist dieses Potential von der H'-Konzentration abhängig, während das des Eisens laut folgender Formel davon unhängig ist:

$$\varepsilon = \varepsilon_0 + 0{,}058.\log \frac{[Fe^{+++}]}{[Fe^{++}]}.$$

Da weiterhin die Konzentration an Benzidin bei $p_H = 4$ die gleiche ist wie bei $p_H = 2$, so kann man sie in beiden Fällen (im Augenblick des Beginns der Reaktion) $= a$ setzen. Wir erhalten die Beziehungen:

$$\varepsilon = \varepsilon_0 + a + \frac{0{,}058}{2} \log [H^+]^2.$$

Im speziellen für $p_H \sim 4$ und $p_H \sim 2$:

$$(1)\quad \varepsilon_1 = \varepsilon_0 + a + 0{,}058 \log 10^{-4},$$
$$(2)\quad \varepsilon_2 = \varepsilon_0 + a + 0{,}058 \log 10^{-2}.$$

Subtrahieren wir nun (1) von (2), dann resultiert:

$$\varepsilon_2 - \varepsilon_1 = 0{,}0577.2 = +\,0{,}1154 \text{ Volt}$$

für die Potentialdifferenz bei $p_H \sim 4$ und $p_H \sim 2$.

Das Benzidin-Benzidindiimid-Potential wird also beim Übergang von $p_H \sim 4$ nach $p_H \sim 2$ um 0,1154 Volt edler. Da das Potentiel Ferro–Ferri 0,75 Volt beträgt, macht der Anstieg des Benzidinpotentials 20 Proc. des Eisenoxydationspotentials aus und kann sehr wohl der Grund dafür sein, daß $FeCl_3$ bei $p_H = 2$ Benzidin nicht mehr oxydiert.

Wir haben einige orientierende elektrometrische[2]) Potentialbestimmungen vorgenommen. Gemessen wurde gegen Normal-Kalomel an einer blanken Platinelektrode. $^n/_{50}$-Benzidinchlorhydrat lieferte kein konstantes Potential, jedoch war letzteres im Anfang der Messung immer etwa 0,1 Volt edler als die Kalomelelektrode ($\varepsilon_h \sim 0{,}41$ Volt). Versetzt man eine $^n/_{50}$-Benzidinhydrochloridlösung mit einem Tröpfchen Ferrichlorid, so entsteht Benzidinblau und die ε_h-Werte liegen jetzt bei 0,45 Volt, um auf Zusatz von Salzsäure, die das Benzidinblau bei

---

[1]) Vgl. G. Grube, Grundzüge d. Elektrochem., II. Aufl. Dresden 1930. Verlag Th. Steinkopff.

[2]) Herrn Prof. Grube, der uns in seinem Institut die Messungen auszuführen gestattete und uns mit Rat zur Seite stand, möchten wir auch an dieser Stelle ebenso wie Herrn Dr.-Ing. Reinhardt unseren herzlichsten Dank aussprechen.

Digitized by Google

Gegenwart von Eisen in braunrote Körper spaltet, zuerst stark anzusteigen, um schon nach wenigen Minuten auf etwa 0,2 Volt abzusinken. Dabei schlägt die rotbraune Farbe nach Braungelb um. Chemisch dürfte das so zu erklären sein, daß nach dem Säurezusatz zuerst dem Benzidindiimid ähnliche Körper entstehen, die sich unter Polymerisation, Umlagerung (Azokörper) oder weitere Oxydation in die Stoffe verwandeln, die Jodwasserstoff nicht mehr zu reduzieren vermögen[1]), also ein sehr niedriges Potential aufweisen. Daß dasjenige des Diimids aber edler ist als dasjenige Ferri-Ferro beweisen folgende Messungen: Schwemmt man reines Benzidinblau in Wasser auf, so mißt man ein Potential von $\varepsilon_h = 0{,}45$—$0{,}48$ Volt (innerhalb einer Stunde). Versetzt man diese Suspension mit Salzsäure bis $p_H < 2$, so entsteht gelbbraunes, lösliches Benzidindiimid, welches sich in Abwesenheit von Eisen verhältnismäßig langsam verändert und innerhalb einer halben Stunde Potentialwerte von 0.88—0,86 Volt aufweist. Wie man daraus sieht, ist das Potential des Diimids tatsächlich edler als dasjenige Ferri-Ferro. Da in Lösungen von $p_H < 2$ Benzidinblau nicht mehr beständig ist, sondern sofort in Diimid zerfällt, ist geklärt, daß in Lösungen von $p_H = 2$ oder kleiner, Ferrisalz überhaupt keine Einwirkung mehr ausübt, da das hier allein mögliche Diimid ein edleres Oxydationspotential hat als Ferri-Ferro.

Wir haben das auch analytisch bewiesen, insofern, als das braune Diimid unter Entfärbung Ferrosalze momentan oxydiert unter Rückbildung von Benzidinchlorhydrat. Die farblose Lösung gibt dann starke Rhodanreaktion. In Übereinstimmung mit diesen Ausführungen geben stark saure Benzidinchlorhydratlösungen, die mit einem Tropfen Ferrichlorid versetzt werden, ε_h-Werte von 0,56—0,54 Volt. Über weitere Beobachtung und genauere Messungen werden wir in einer gesonderten Abhandlung berichten. Zu bemerken ist noch, daß man auch in stärker sauerem Milieu Benzidinblau durch Zusatz von $K_4[Fe(CN)_6]$ erhalten kann. So erzeugt z. B. $K_3[Fe(CN)_6]$ in essigsaurer Lösung ($p_H < 1$) mit Benzidin noch Blaufärbung, weil $K_4Fe(CN)_6$ entsteht, das stabilisiert.

Bezüglich der verschiedenen Wirkung von salzsauren und essigsauren Lösungen von gleichem p_H ist folgendes festzustellen: Da bei Zusatz von Fe zu Benzidin-H_2O_2-Lösungen sofort blau- und braungefärbte Oxydationsprodukte entstehen, mußten wir die p_H-Messungen *vor* Zusatz des Fe vornehmen. Die Eisensalzlösungen werden aber sowohl im essigsauren wie salzsauren Medium sich zu Acetat bzw. Chlorür umsetzen. Dabei wird CO_2 frei, wodurch sich die p_H-Werte, wie wir feststellten, bei den beiden Säuren ver-

[1]) Vgl. die 5. Mitteilung Z. a. Ch. **194**, 89 (1930).

Digitized by Google

schieden ändern. So steigt der p_H-Wert 3,9 nach Zusatz von 1 ccm 0,01 n $Fe(HCO_3)_2$ bei HCl auf 4,75 und bei Essigsäure auf 4,55. Ähnliche Verschiebungen werden sich auch bei den anderen Eisenverbindungen ergeben und so die Unterschiede bedingen. (Wie wir später bei der Katalase entwickeln, ist aber auch das Anion, an das das Fe^{II} gebunden ist, von Einfluß.) Wenn man insgesamt die Klassifizierung der Eisenverbindungen bezüglich ihrer optimalen Aktivitätsgröße bei alkoholischem, wäßrigen Benzidinreagens vornehmen will, so ergibt sich die Reihenfolge: Ferrobicarbonat > Ferrichlorid > Ferriat > Ferroat und als Klasse für sich alle übertreffend: Hämoglobin.[1])

Peroxydase-Versuche mit wäßrigen Benzidinchlorhydrat–Wasserstoffperoxyd-Lösungen in Abhängigkeit vom p_H.

Die Versuchsmethodik war die gleiche wie im vorigen Abschnitt. Bezüglich der analytischen Bestimmung des

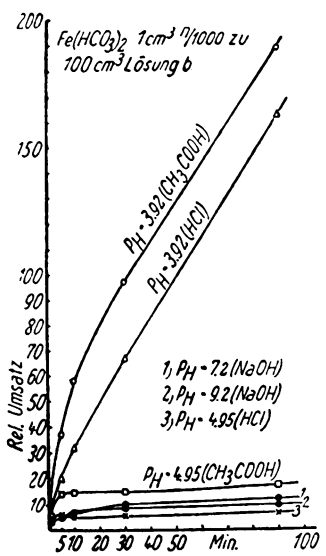


Fig. 7. (Benz.-HCl).

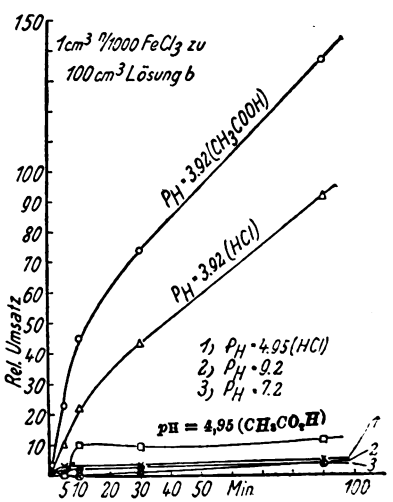


Fig. 8. (Benz.-HCl).

[1]) Petow u. Kosterlitz, a. a. O. stellen für das Hämoglobin dasselbe fest.

Digitized by Google

Benzidinchlorhydrats muß auf die 5. Mitteilung verwiesen werden. Zur Anwendung kam Lösung *b*. Sie enthielt in 110 ccm: 10 ccm einer 0,47-proc. Benzidinchlorhydrat- und 10 ccm einer 0,1-proc. H_2O_2-Lösung, wechselnde Mengen Essig-, Salzsäure bzw. Natronlauge zur Erzeugung des jeweiligen p_H und Wasser. Die Ergebnisse sind in Figg. 7 bis 11 dargestellt.

Wie Fig. 7 zeigt, liegen die Maxima der Umsetzung für das Ferrobicarbonat auch beim wäßrigen Benzidinchlorhydrat bei $p_H \sim 4$. Sowohl im stärker sauren, wie im mehr alkalischen Gebiet fällt der relative Umsatz steil ab. Insgesamt sind seine Werte in Abwesenheit von Alkohol aber wesentlich größer (190 gegenüber 20 Äquivalenten). Eine Erklärung dürfte darin zu sehen sein, daß bei Verwendung der alkoholischen Lösungen stets Geruch nach Acetaldehyd auftrat[1]), ein Zeichen dafür, daß ein Teil der Oxydationswirkung des Eisens für diese Reaktion verbraucht wird. Der durch das oxydierte Benzidin angezeigte Umsatz ist bei alkoholischen Lösungen nur ein Teil der Gesamtwirkung des Eisens.

Der Einfluß der Säure (HCl oder Essigsäure) liegt in derselben Richtung wie beim alkoholischen Reagens. Gemäß den dort gemachten Ausführungen wird auch hier beim Ferrichlorid (Fig. 8) praktisch Ferrosalz gemessen.

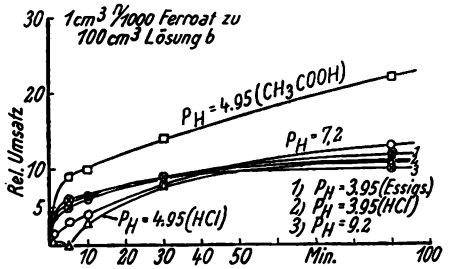


Fig. 9. (Benz-HCl),

Im großen ganzen werden auch bei den komplexen Salzen Figg. 9 und 10 die Ergebnisse der alkoholischen Reihe be-

[1]) Schon Simon u. Kötschau, a. a. O. haben darauf hingewiesen.

Digitized by Google

stätigt. Die Maxima liegen sowohl beim Ferroat wie Ferriat zum alkalischen Gebiet verschoben, jedoch gehen jetzt Ferroat und Ferriat insofern symbat, als beide bei $p_H \sim 5$ optimalen Umsatz zeigen. Die quantitativen Reaktionen sind also im alkoholischen und wäßrigen Milieu prinzipiell dieselben, unterscheiden sich jedoch durch die Beteiligung des Alkohols am Umsatz. Fig. 11 zeigt wieder für das Hämoglobin bei $p_H = 4$ optimale Wirkung in Parallele zu den Ferrosalzen. Hämoglobin stellt seine Überlegenheit gegenüber allen Eisensalzen hier nicht nur durch eine abnorm hohe optimale, sondern auch durch seine verhältnismäßig noch starke Wirkung in alkalischem und stark saurem Gebiet unter Beweis, insofern als es selbst bei $p_H \sim 9$ etwa noch 300 und bei $p_H \sim 2$ noch 40 Aquivalente umsetzt.

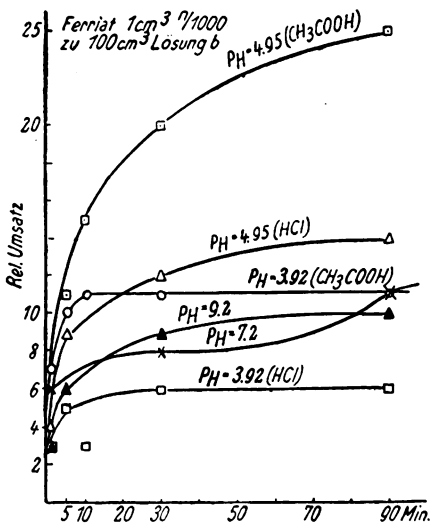


Fig. 10. (Benz.-HCl).

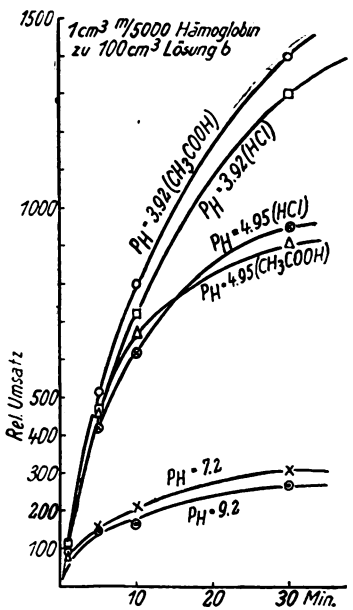


Fig. 11. (Benz.-HCl).

Was nun die Klassifizierung der Eisensalze nach ihrer Wirkung betrifft, so zeigen Figg. 12 und 13, daß die Ferrosalze die komplexen Eisenverbindungen weit übertreffen.[1])

[1]) Es wurden auch hier alle Salze bei p_H 3,92, 4,95, 7,2 und 9,2 bei 5,10, 30, 60 und 90′ gemessen. Diesbezüglich muß auf die Dissertation von Th. Reetz, Stuttgart 1930 verwiesen werden.

Digitized by Google

Nur wenn die Fe" infolge Hydrolyse weitgehend zurückgedrängt sind, unterscheiden sich die komplexen Salze wenig von den einfachen, was deutlich zeigt, daß das Fe" in erster Linie sich katalytisch betätigt. Am besten kommt die Überlegenheit der Ferrosalze in Fig. 13 zum Ausdruck, wenn man die optimalen Umsetzungen der einzelnen Eisenverbindungen miteinander vergleicht. Nach 30 Minuten oxydieren die komplexen Salze 20, die ionisierten Ferro-

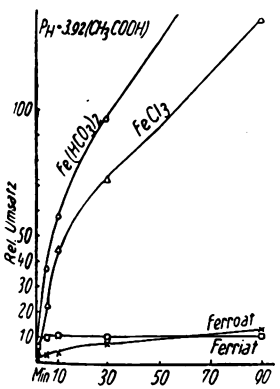


Fig. 12.
(Benz.-HCl).

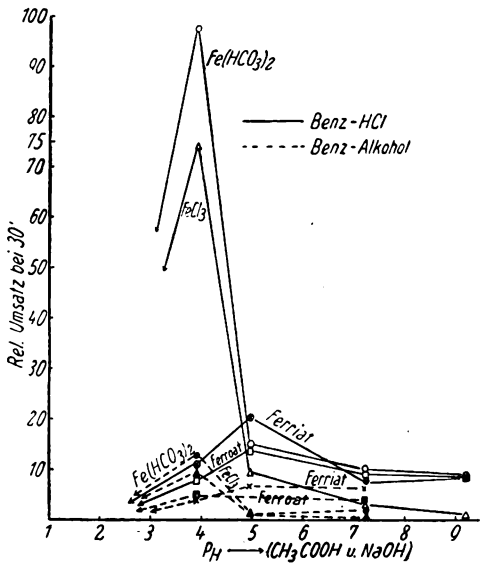


Fig. 13.
Die gestrichelten Kurven für Benz.-Alkohol.
Die ausgezogenen Kurven für Benz.-HCl.

verbindungen 100 Äquivalente, also das 5fache. Hämoglobin (Figg. 11 und 14) ist eine Klasse für sich. Es vermag das 14fache der Ferro- und das 70fache der Komplexsalze umzusetzen. Die Ansicht von Simon und Kötschau, daß die Wirkung des Hämoglobins und Bluts mit den Eisensalzen nicht direkt in Parallele gesetzt werden kann, und es nicht richtig ist, in Anlehnung an die Wirkungen des Hämoglobins und Bluts überhaupt von aktiven Eisensalzen zu sprechen, findet hier eine volle Bestätigung. Trotzdem

Digitized by Google

übt das $Fe^{\cdot\cdot}$ eine besondere katalytische Oxydationswirkung aus, die dem $Fe^{\cdot\cdot\cdot}$ wie auch den komplexen Salzen fehlt.

Die Diskussion dieser Frage führt zugleich zur Erörterung des Reaktionsvorganges.

Wie schon in der 5. Mitteilung hervorgehoben, ist die Wirkung der einfachen, wie auch der komplexen Ferrisalze primär eine rein chemische, dem Wertigkeitsübergang

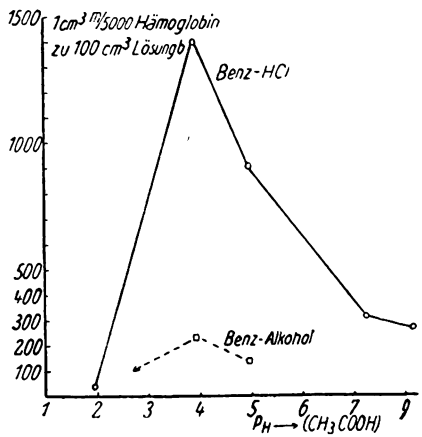


Fig. 14.

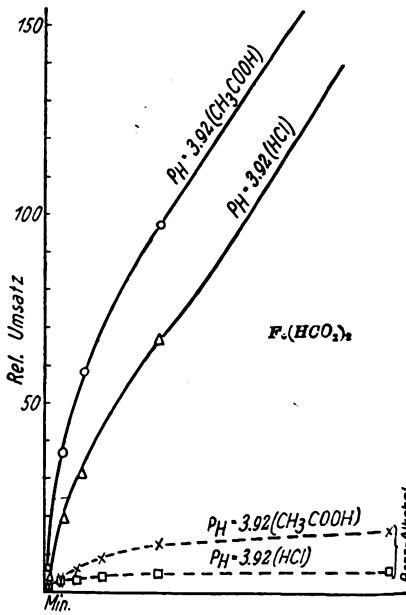


Fig. 15. Benz.-HCl.

entsprechende Oxydation. Weder Ferrichlorid noch Kaliumferricyanid sind im untersuchten p_H-Bereich imstande, in Abwesenheit von H_2O_2 das Benzidin über die Benzidinblaustufe hinaus zu oxydieren. Erst auf Zusatz von Hydroperoxyd tritt die nach Noack[1]) als höhere Oxydationsstufe des Benzidins zu bewertende Braunfärbung auf, die durch die katalytische Aktivierung von H_2O_2 durch die gebildeten Ferroionen bedingt ist, weil diese am raschesten und inten-

[1]) Bio. Z. 183, 167 (1927).

Digitized by Google

sivsten diese Färbung hervorrufen. Es besteht also ein scharfer Unterschied zwischen Fe^{II} und Fe^{III}. Schreibt man deshalb dem $Fe^{\cdot\cdot}$ im besonderen Maße Wirksamkeit zu und hält man mit Wieland nur das Fe^{II} für stark katalytisch wirksam, so läßt sich voraussagen, daß bei Gegenwart von Benzidin sich eine ähnliche oder gleiche oxydative Wirkung der Ferri- und Ferroverbindungen ergeben muß, weil primär auch $Eisen^{III}$ durch Benzidin zu $Eisen^{I}$ reduziert wird und so in allen Fällen Fe^{II}[1]) zur Beobachtung gelangt.[2]) Ein der Konzentration an $Fe^{\cdot\cdot}$ entsprechender Unterschied wird hier insofern zu erwarten sein, als bei den Komplexen die $Fe^{\cdot\cdot}$-Konzentration wesentlich geringer sein wird, eben nur gleich dem durch sekundäre Dissoziation gebildeten Anteil. Betrachtet man so die vorangehenden Untersuchungen, so ist die gleiche Wirkung von Fe^{III}- und Fe^{II}-Salzen gleicher Konzentration wohl verständlich, andererseits aber auch einzusehen, daß die Komplexe in gleichen Zeiten schwächer wirken müssen, was die Experimente bestätigen. Außer diesen beiden prinzipiell verschiedenen Reaktionsvorgängen, der direkten Oxydation und der katalytischen H_2O_2-Aktivierung[3]) durch Fe^{II}, ist noch zu berücksichtigen, daß das freie Ferroion von Wasserstoffsuperoxyd unter allen Umständen auch direkt zu Ferriion oxydiert wird. Da es als solches aber wieder mit Benzidin rein chemisch reagiert, wird Ferroeisen zurückgebildet und verständlich, warum auch nach längerer Zeit die katalytische Wirkung hier nicht zum

---

[1]) In Wirklichkeit wird sich ein Gleichgewicht zwischen Fe^{II} und Fe^{III} einstellen, das aber bei sonst analogen Verhältnissen, gleichgültig, ob man von Fe-(II)- oder Fe-(III)-Salzen ausgeht, zu gleichem Endzustand führen wird.

[2]) Beim Benzidin liegt ein dem von Wieland und Franke, a. a. O. bei Hydrochinon und Brenzcatechin beobachteter analoger Reaktionsverlauf vor, wobei jedoch der katalytische Einfluß, der von Ferrieisen auf die Leistung des Hydroperoxyds ausgeübt wird, gering zu sein scheint.

[3]) Diese ist nur dann festzustellen, wenn in der Lösung $Fe^{\cdot\cdot}$ zurückgebildet wird.

Digitized by Google

Stillstand kommt, was der Anstieg der Kurven Figg. 1—5 und 7—12 dartut.

Außer bei den in einem späteren Abschnitt zu besprechenden Katalaseversuchen beweisen auch die mit alkoholischem Benzidinreagens durchgeführten Versuchsreihen die besondere Wirkung der Ferroionen. Läßt man Wasserstoffsuperoxyd auf Alkohol einwirken, so tritt keinerlei Acetaldehydbildung ein. Die Gegenwart von Ferri- und komplexen Ferrisalzen ändert an dieser Tatsache nichts. Sobald man aber Ferroverbindungen zusetzt, läßt sich Acetaldehyd[1]) durch Überdestillieren abtrennen und mit Nitroprussidnatrium nachweisen. Während einfache Ferroverbindungen sofort soviel Acetaldehyd bilden, daß letzterer am Geruch erkennbar wird, brauchen die wenig Ferroionen enthaltenden komplexen Ferrosalze und Hämoglobin längere Zeit zur Erzeugung desselben Effekts. Gibt man aber andererseits zu einer alkoholischen, mit Ferrisalz versetzten Wasserstoffsuperoxydlösung Benzidin, so tritt bald Geruch nach Acetaldehyd auf, weil nun Ferroion gebildet und wirksam wurde. Es gibt also hierbei außer der Benzidinoxydation eine katalytische Alkoholoxydation, die einen Teil des eisenaktivierten Hydroperoxyds verbraucht, und deshalb in Figg. 13, 14 und 15 zum Vergleich zusammengestellten Kurven der alkoholischen und wäßrigen Lösungen verständlich macht. Stets ist die in alkoholischer Lösung umgesetzte Benzidinmenge kleiner als die in wäßriger. Die hier entwickelten Vorstellungen erklären aber auch die experimentelle Tatsache, daß die komplexen Salze in gleichen Zeiten bei wäßriger Benzidinchlorhydratlösung höchstens das Doppelte gegenüber der alkoholischen an Benzidin zu oxydieren vermögen, während der relative Umsatz der

[1]) Dadurch wird der verhältnismäßig flache Verlauf der Kurven Figg. 1—4 verständlich. Die oxydative Leistung des aktivierten H_2O_2 kommt hier zum großen Teil der Alkoholumsetzung zu Gute. Der Primärstoß ist aber so stark, daß zuerst beide Acceptoren, Benzidin und Alkohol, umgesetzt werden, wodurch der steile Abfall, der in den ersten Minuten stattbabenden starken Benzidinoxydation verständlich wird.

Digitized by Google

ionisierten Eisensalze im wäßrigen Medium das 10- bis 14fache beträgt. Das möge z. B. am Ferriatkomplex entwickelt werden. Es ist sicher, daß außer der Reduktion des Ferriats durch Benzidin zu Ferroat auch eine direkte Oxydation durch Hydroperoxyd wieder zu Ferriat vor sich geht, also ein dauerndes Pendeln des Ladungswechsels erfolgt. Andererseits wird nebenher die Oxydation des Benzidins katalytisch durch die in geringerem Maße vorhandenen Ferroionen erfolgen, die allerdings verhältnismäßig wenig Benzidin umzusetzen vermögen, da ihre Konzentration gegenüber der bei einfachen Salzen klein ist, und sie zum Teil Alkohol zu Acetaldehyd oxydieren. Der durch direkte Oxydation veranlaßte Anteil wird bei der an sich geringen umgesetzten Menge des Benzidins hier also sehr groß sein. Anders bei den Ferrosalzen. Hier ist die Fe"-Konzentration so groß, daß die katalytische Benzidinoxydation gegenüber der direkten weit überwiegt, wenn auch ein großer Teil der Wirksamkeit auf Alkoholumsatz geht. In wäßriger Lösung wird aber in beiden Fällen hauptsächlich die Ferroionenwirkung verstärkt und wohl nur der durch Ferroionen im alkoholischen Medium erzeugte Umsatzanteil vervielfacht. Während der im Falle der Ferroionen im alkoholischen Medium gemessene Umsatzwert hauptsächlich auf die Wirkung der Ferroionen zurückzuführen war, also die Basis für die Werte im wäßrigen Medium bildet, ist die im Falle des Ferriats bei alkoholischem Reagens gemessene Oxydation, da sie überwiegend durch direkten Umsatz zustande kam, als Basis viel zu hoch, wodurch die stärkere Steigerung bei den Ferroionen verständlich und auch wieder ihre besondere Wirkung hervorgehoben wird. Man sieht hieraus und noch mehr aus den Katalaseversuchen, wie sehr die katalytische Wirkung von der Art der Eisenbindung abhängig ist, worauf schon Wieland und Franke[1]), Kuhn und Braun[2]) hingewiesen haben.

Auffallend ist der steile Anstieg sämtlicher Kurven (z. B. Figg. 7, 8 und 11), der zeigt, daß die Reaktions-

[1]) A., a. a. O. [2]) B. 59, 2370 (1926).

Digitized by Google

geschwindigkeit in den ersten Minuten[1]) bei weitem am größten ist. So setzt Ferrobicarbonat in den ersten 5 Minuten etwa 40 (Fig. 7) in den 2. 20 und in den 3. nur noch 10 Äquivalente um, während die entsprechenden Zahlen bei Hämoglobin (Fig. 11) 500, 300 und 150 betragen, so daß man hier vielleicht auch von einem Primärstoß im Wielandschen Sinne sprechen kann.[2]) Ob nebenbei auch eine Katalasewirkung des Ferroeisens statthat, können wir nicht entscheiden, da die H_2O_2-Abnahme nicht gemessen wurde. Jedenfalls sieht man aus Fig. 12, daß der Primärstoß bei den Ferroverbindungen bemerkbar ist, denn in den ersten 5 Minuten setzen Ferrobicarbonat ~ 40 und Ferrichlorid ~ 25 Äquivalente um, wobei zu berücksichtigen ist, daß letzteres, teilweise zu Ferrochlorid reduziert, seine starke Anfangswirkung wohl ebenfalls dem Ferrosalz verdankt. Das gleiche gilt für das Salzpaar Ferroat und Ferriat. Ersteres setzt 10, letzteres 3 Äquivalente in 5 Minuten um. Auf Grund der Benzidinversuche läßt sich also zusammenfassend feststellen, daß die Wirkung des Ferroions zwar eine besondere und sicherlich größere ist, als diejenige der komplexen Salze, daß aber sowohl Hämoglobin wie Blut eine soviel höhere Aktivität besitzen, daß keine der Eisensalzgattungen ihnen gleichgestellt oder ihrer Klasse eingereiht werden kann. Dabei ist sicher, daß sowohl beim Hämoglobin wie beim Blut außer der Eisenwirkung noch eine durch andere Komponenten veranlaßte vorhanden ist.

Besonders hervorzuheben ist noch die Beobachtung, daß bei Erhöhung des Eisenzusatzes der Benzidinumsatz stark zurückgeht. Vielleicht findet (wir verwandten Eisenbicarbonatlösungen) durch den Zusatz der größeren Eisenmengen eine stärkere Verschiebung der p_H-Werte gegen das alkalische Gebiet statt, wodurch dann der Umsatz zurückgehen müßte.

---

[1]) Unter einer Minute liegen von uns keine Messungen vor.

[2]) In den ersten 5 Minuten werden 40 Äquivalente umgesetzt. Zur Erklärung würde das Manchotsche Fe_3O_6 dann genügen, wenn man annimmt, daß es stets wieder zu Ferroeisen reduziert wird und wiederholt in Reaktion tritt.

Digitized by Google

Die Quellaktivität

haben wir auch mit der quantitativen Benzidinmethode untersucht. In Cannstatt stand uns die als juvenil bekannte Inselquelle zur Verfügung, von der wir selbst Proben unter Anwendung aller Vorsichtsmaßregeln entnahmen und sofort anschließend untersuchten, um das Wasser in dem von Baudisch als besonders wirksam bezeichneten Zustand zu messen. 13,16 ccm Quellwasser entsprachen 1 ccm $^{n}/_{1000}$-Ferrobicarbonatlösung. Das Ergebnis der Peroxydaseversuche zeigt Tab. 1, bei der die entsprechenden Werte einer gleichviel synthetisiertes Eisenbicarbonat enthaltenden Lösung in Spalte 4 zum Vergleich mit angegeben sind.

Tabelle 1.

Angewandt: 100 ccm der Lösung *b* von $p_H = 3{,}92$ (CH_3COOH), 13,16 ccm Quellwasser. Anfangskonzentration an Benzidinchlorhydrat, 30,80 ccm $^{n}/_{10}$-KOH. Für die Werte in Spalte 4 wurden 100 ccm der Lösung *b* mit 1 ccm $^{n}/_{1000}$-Ferrobicarbonat-Lösung versetzt.

1	2	3	4
Zeit in Minuten	Unverbrauchtes Benzidin in ccm $^{n}/_{10}$-KOH	Relativer Umsatz	Synth. Eisenbicarbonat relativer Umsatz
5 [1])	28,1 27,9	28	37
10	26,0 26,2	47	58
30	23,0 22,7	80	97
90	15,0 14,7	159	189

Wie man sieht, kann hier von einer besonderen Wirkung des juvenilen Quellwassers keine Rede sein, denn die durch synthetisches Bicarbonat bedingten Umsätze liegen hier höher, sind aber von der gleichen Größenordnung.[2])

[1]) Seit der Entnahme sind 20 Minuten vergangen.

[2]) Die sich bei gleichem Fe-Gehalt hier zwischen Quellwasser und Bicarbonatlösung ergebenden Unterschiede sind vielleicht dadurch

Digitized by Google

Dasselbe gilt für die Katalasewirkung der Quelle, die wir in Tab. 2 wieder verglichen mit einer entsprechenden Ferrobicarbonatlösung zusammenstellen. Verwendet wurde dabei eine im folgenden als *c* bezeichnete Lösung, die in 100 ccm 30 ccm $^n/_{50}$-H_2O_2 enthielt. Auf die Methode der Katalasemessung gehen wir später ein.

Tabelle 2.

p_H = 4,55 (Essigsäure) in beiden Fällen (a = 15,82).

Quellwasser 263,2 ccm				$^n/_{50}$-Eisenbicarbonatlösung 1 ccm			
Zeit in Min.	$a-x$	Äquival. Umsatz	$k \cdot 10^3$	Zeit in Min.	$a-x$	Äquival. Umsatz	$k \cdot 10^3$
10	12,40 12,42	3,40	10,5	10	11,90 11,94	3,90	12,29
30	12,23 12,25	3,58	3,71	30	11,73 11,76	4,08	4,3
60	12,18 12,20	3,63	1,88	60	11,71 11,68	4,13	2,1

Auch hier ist die Wirkung des Quellwassers etwas geringer als die des synthetischen Eisenbicarbonats. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist primär groß, sinkt in beiden Fällen aber rasch ab, weil Fe^{II} sofort zu Fe^{III} oxydiert wird. Von einer besonderen Wirkung tieferer Erdschichten bei der frisch austretenden Quelle ist hier nichts festzustellen.

Bezüglich der Quellaktivität ist auf Grund der vorliegenden Ergebnisse wohl mit Sicherheit zu schließen, daß diese lediglich eine Funktion der Ferroionen, und das Altern auf deren Oxydation zurückzuführen ist.

Des weiteren läßt sich auch zeigen, daß das von Baudisch angegebene Kriterium der Nitratreduktion der Wirkung des Fe^{II} zukommt, und das rasche Abklingen der synthetischen Ferrobicarbonate die Ferroionenauffassung stützende Gründe hat.

---

bedingt, daß man bei der Quelle 13,16 ccm zu 100 ccm Lösung *a* zusetzt und beim Ferrobicarbonat 1 ccm. Da die Quelle auch Ca- und Mg Salze usw. enthält, wird durch den Zusatz von 13,16 ccm der p_H stärker zunehmen als im Fall des Ferrobicarbonats, wodurch der Umsatz im obigen Sinne beeinflußt wird.

Digitized by Google

Versuche, um die rasche Alterung synthetischer Bicarbonatlösungen zu erklären.

Baudisch stellte seine Ferrobicarbonatlösungen ebenso wie wir her, indem er auf feingepulvertes, in Wasser aufgeschlämmtes, reines Eisen gasförmige Kohlensäure unter Luftabschluß einwirken ließ. Dabei beobachtete er, daß diese Eisenverbindungen in den ersten Sekunden nach ihrer Entstehung nicht nur Benzidin bläuten und Hydroperoxyd zersetzten, sondern auch Milchsäure, Zucker und Pyrimidine stark oxydativ abbauten und Salpeter in Ammoniak überführten. Während aber die Quellen die Aktivität über mehrere Stunden hielten, war diese beim Eisenbicarbonat, auch bei völligem Ausschluß von Sauerstoff schon nach Sekunden erloschen. Eigene Versuche bestätigten diese Befunde insofern, als dabei ein rascheres Abklingen der künstlichen Ferrobicarbonate nachweisbar war. Zwar fanden wir die Aktivität nicht auf Sekunden beschränkt, immerhin war aber doch nach 10—15 Minuten ein sehr starkes Abklingen festzustellen.

Die Überlegung, ob vielleicht die unter dem Druck der tieferen Erdschichten gelösten größeren Mengen Kohlensäure bei den Quellen gegenüber den bei Atmosphärendruck hergestellten an gelöster Kohlensäure ärmeren Eisenbikarbonatlösungen durch allmähliche Abgabe der Kohlensäure bei der Entspannung den Zutritt des Sauerstoffs länger fernhielten und so die Oxydation verhinderten, erwies sich als nicht stichhaltig, weil dieselben Alterungserscheinungen auch in geschlossenen Ampullen vor sich gingen.

Nach längerem Suchen wurde dann festgestellt, daß das von der Herstellung im Überschuß vorhandene Eisen in der Lösung nicht völlig absitzt, sondern als feinste Suspension beim Abfüllen mit in die Ampullen gelangt und dort sehr rasch das Bikarbonat in unlösliches normales Ferrocarbonat überführt, welches auch mit Isonitrosoacetophenon kaum noch Ferroreaktion gibt. Filtriert man aber diese Suspensionen vor dem Abfüllen unter hohem Kohlensäuredruck, so altern die Filtrate nicht. Belichtungsversuche, die unter Bestrahlung von Quarzampullen mit einer Heraeus-Quecksilberlampe durchgeführt wurden, ergaben, daß sowohl der Vorgang:

Digitized by Google

$$Fe + Fe(HCO_3)_2 = 2\,FeCO_3 + H_2$$

(den gebildeten Wasserstoff haben wir nachgewiesen)

ebenso wie die Oxydation des Eisenbicarbonats durch Spuren Sauerstoff vom Licht (ultraviolett) stark beschleunigt werden. Diese Spuren Sauerstoff fernzuhalten, ist sehr schwer. Bei den vorliegenden Versuchen wurde dieses mit Hilfe einer sehr komplizierten Apparatur, die aus mehreren Aggregaten doppelter Kohlensäurekipps, Chromacetat-Waschflaschen und geheizten, mit Cuprum pulvis gefüllten Glasröhren bestand, wirklich durchgeführt. Es ergab sich dann, daß Quellen, wie auch filtrierte synthetisierte Bicarbonate weder im Dunklen noch nach der Bestrahlung mit Ultraviolett im Laufe von Jahren altern, insofern als sowohl ihre Peroxydase- wie Katalasewirkung erhalten bleibt. Dieses sei durch die in Tabelle 3 und 4 zusammengestellten Versuchsergebnisse belegt.

Tabelle 3.

Peroxydasewirkung (Acceptor Benzidin). Zur Verwendung kamen einmal eine frisch hergestellte Ferrobicarbonatlösung, das andere Mal eine drei Jahre (im Sommer außerhalb des Fensters) am Sonnenlicht in einem Quarzgefäß aufbewahrte Ferrobicarbonatlösung. Zugesetzt wurde je 1 ccm der in beiden Fällen auf $^n/_{100}$ verdünnten Eisenlösungen zu 100 ccm der Lösung *b*. Die p_H-Werte waren bei beiden Systemen 3,92 (Essigsäure).

Die Anfangskonzentration an Benzidinchlorhydrat entsprach 38,9 ccm $^n/_{10}$-KOH.

I. Frisch hergestellte Bicarbonatlsg.			II. 3 Jahre alte Bicarbonatlösung		
Zeit in Min.	Unverbraucht. Benzidin in ccm $^n/_{10}$-KOH	Relativer Umsatz	Zeit in Min.	Unverbraucht. Benzidin in ccm $^n/_{10}$-KOH	Relativer Umsatz
1	38,6 38,2	5	1	38,6 38,4	4
5	35,8 35,6	32	5	36,0 35,8	30
10	33,9 33,8	51	10	33,8 33,4	53
30	30,4 30,0	87	30	30,0 29.8	90
90	22,3 22,2	167	90	21,7 22,1	170

Digitized by Google

Tabelle 4 (Katalasewirkung).

Zur Verwendung kamen je 50 ccm der Lösung *c*, die einmal mit 1 ccm frisch hergestelltem filtriertem $^n/_{50}$-Ferrobicarbonat, das andere Mal mit 1 ccm der auf $^n/_{50}$-Normalität gebrachten, 3 Jahre alten Ferrobicarbonatlösung versetzt wurde. p_H jeweils 3,92 (Essigsäure).
(a = 14,82 ccm $^n/_{50}$-$KMnO_4$).

I. Frisch hergestellte Eisenbicarbonatlösung				II. 3 Jahre alte Bicarbonatlösung				
Zeit in Min.	$a-x$ in ccm $^n/_{50}$-$KMnO_4$	$k \cdot 10^3$	Relativer Umsatz	Zeit in Min.	$a-x$	$k \cdot 10^3$	$k \cdot 10^3$ von früheren Messungen[1])	Rel. Umsatz
1	11,16 11,10	124,3	3,69	1	11,14 11,08	125,4	120,3	3,71
3	10,84 10,82	45,4	3,99	3	10,82 10,86	45,2	44,0	3,98
10	10,72 10,76	13,99	4,08	10	10,72 10,74	14,0	15,2	4,09
30	10,44 10,40	5,12	4,30	30	10,42 10,38	5,09	5,32	4,42
60	10,36 10,30	2,61	4,49	60	10,41 10,40	2,56	2,20	4,42

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Versuche klären also nicht nur das absonderliche Verhalten der unterschiedlichen Alterung der Quellen bzw. synthetischen Bicarbonate, sondern zeigen auch deutlich, daß die hier in Frage kommende Aktivität den Ferroionen zukommt, und keine besonders aktive Form eines (komplexen) Eisens vorliegt. Dann mußten aber auch die übrigen Fähigkeiten der nach Baudisch aktiven Lösungen, sofern man das Fe^{II} konservierte, wie die Reduktion des Salpeters, nach längeren Zeiträumen noch nachweisbar sein.

Über die Reduktion von Salpeter durch aktives Eisen.

Baudisch[2]) fand, daß frisch gefälltes Eisenbicarbonat und Eisenhydrat in den ersten Sekunden nach der Ent-

[1]) Vgl. Simon u. Kötschau, Z. a. Ch. 168, 129 (1927).

[2]) Baudisch u. Mitarbeiter, Bio. Z. 107, 1 (1920); Naturw. 13, 750 (1925).

Digitized by Google

stehung im Überschuß angewendet, Nitrate bei Gegenwart von Sauerstoff in neutraler Lösung zu Ammoniak reduzieren, aber geringer Alkaliüberschuß diese Reduktion weitgehend verhindert. Während dieselbe in stark alkalischem Gebiet auch in Abwesenheit von Sauerstoff erfolgt. Für die hier zu entscheidende Frage, ob die Wirksamkeit dieser Produkte wirklich auf die *ersten Sekunden* nach der Fällung beschränkt ist, und ihr Unwirksamwerden auf eine Alterung, die nicht durch Oxydation hervorgerufen wird, zurückzuführen ist, kamen nur Versuche unter Ausschluß von Sauerstoff in Frage.[1]) Die Tatsache, daß man Eisen im Überschuß verwenden muß, spricht gegen eine katalytische Wirkung des Fe^{II}. Wahrscheinlich bleibt bei der Fällung von Eisensulfat mit einer äquivalenten Menge Natronlauge bei Ausschluß von Luft eine kleine Menge ionisiertes Ferrosulfat in Lösung (Reaktion auf $Fe^{\cdot\cdot}$ ist positiv. Versuch 3). Ebenso ist eine dem Löslichkeitsprodukt des Ferrohydroxyds entsprechende Menge $Fe(OH)_2$ gelöst und dem Massenwirkungsgesetz entsprechend in Ferroionen und OH' gespalten. Insgesamt wird die Konzentration an $Fe^{\cdot\cdot}$ aber gering sein. Ein weiterer Laugenzusatz muß die $Fe^{\cdot\cdot}$-Konzentration stark vermindern bzw. aufheben, um so mehr, je mehr Lauge man zusetzt, bis schließlich die stärkere Base das Eisenhydroxyd rein chemisch aufzulösen vermag. Wenn diese Überlegungen richtig sind, muß die Reaktionsgeschwindigkeit, d. h. die Bildung von NH_3 pro Zeiteinheit infolge der stets kleinen $Fe^{\cdot\cdot}$-Konzentration sehr gering, andererseits aber bei Luftabschluß die Fähigkeit zur Reduktion unbegrenzt lang vorhanden sein. Beides trifft zu, wie die folgenden Versuche belegen.

Versuch 1. 10 ccm einer $^n/_{10}$-$FeSO_4$-Lösung wurden mit $^n/_{10}$-Natriumnitrat-Lösung versetzt und mit 20 ccm $^n/_{10}$-NaOH gefällt, durch-

[1]) Die Erklärung der Wirkung bei Gegenwart von O_2 ist vielleicht so zu geben: Im schwach alkalischen Gebiet wird das frisch gefällte $Fe(OH)_2$ durch O_2 rasch in Ferrihydroxyd überführt, während man im stark basischen Gebiet Ferrite erhält, die Nitrat rein chemisch zu reduzieren vermögen und durch Luftsauerstoff kaum oxydiert werden. Vgl. dazu Baudisch und Mayer, Bio. Z. 107, 1 (1920) und die diesbezüglichen Versuche am Ende dieses Abschnittes.

Digitized by Google

geschüttelt und unter Stickstoff filtriert. Das Filtrat zeigt stark positive Nessler-Reaktion.

Versuch 2. 100 ccm einer etwa $^n/_{50}$ und etwa 1 Jahr alten Ferrobicarbonatlösung werden unter Luftausschluß mit 0,5 ccm $^n/_{10}$-$NaNO_3$ und einer dem Eisensalz äquivalenten Menge NaOH versetzt und destilliert. Das Destillat zeigt starke Nessler-Reaktion.[1])

Bei den folgenden quantitativen Versuchen wurden dieselben Reaktionspartner und in denselben Mengenverhältnissen, wie sie von Baudisch gewählt waren, verwandt.

Versuch 4. 8,6 g $FeSO_4.7H_2O$ werden in sauerstofffreiem Wasser gelöst, mit 2,6 g NaOH und 0,1702 g $NaNO_3$ versetzt[1]), und das entstehende NH_3 in überschüssig vorgelegte $^n/_{10}$-H_2SO_4 in üblicher Weise überdestilliert. Bei 0,1702 g $NaNO_3$ würden 20 ccm $^n/_{10}$-NH_3 bei 100 Proc. Umsatz entstehen, bestimmt wurden 7,7 ccm = 38 Proc. Um über die Reaktionsgeschwindigkeit Anhaltspunkte zu gewinnen, wurde bei Versuch 5 dieselbe Lösung verwandt und zunächst die nach $^1/_2$stündigem Destillieren übergegangene Ammoniakmenge gemessen, um nach weiterem einstündigem Destillieren erneut das gebildete NH_3 zu titrieren. Das mit Ammoniak übergehende Wasser wurde von Zeit zu Zeit durch gewöhnliches ersetzt. Zurücktitriert wurden 13,5 bzw. 12,4 ccm entsprechend 32 bzw. 38 Proc. Umsatz.

Die im Anfang höhere Umsatzgeschwindigkeit dürfte darauf zurückzuführen sein, daß die Fe^{II}-Konzentration allmählich durch den Zusatz von sauerstoffhaltigem Wasser zurückgeht. Jedenfalls zeigen diese Versuche, daß die Reaktionsgeschwindigkeit sehr gering ist und selbst bei $1^1/_2$stündigem Destillieren noch wirksames Fe^{II} vorliegt. (Bei Wiederholung des Versuchs war der Umsatz in gleichen Zeiten etwas kleiner.)

Daß Ferrohydrat, wenn es unter Luftabschluß aufbewahrt wird, über längere Zeiträume seine reduzierende Eigenschaften behält, belegt

Versuch 6. Die gleichen Ferrosulfatlösungen wurden mit den gleichen Mengen Natronlauge wie bei Versuch 1 gefällt und unter Luftabschluß aufbewahrt. Der Nitratzusatz erfolgt nach verschiedenen Zeiten, danach wurde je 1 Stunde lang destilliert. Das Ergebnis zeigt Tabelle 5.

Von einem Altern der Ferrohydrate kann also bei Luftabschluß keine Rede sein.

Um jeden Zweifel über die Reaktionsfähigkeit der nichtoxydierten Ferrohydroxyde auch nach vielen Stunden auszuschließen, und um zu

[1]) Das Ferrohydroxyd war grünstichig-weiß.

Digitized by Google

Tabelle 5.

Nitratzusatz nach Zeit in Stunden	Zurücktitrierte H_2SO_4 bei 20 ccm Vorlage	Umsatz in Proc.
0	12,3	38
1	11,6	42
5	13,5	36
24	14,1	26[1])

zeigen, daß es sich hierbei nicht um ein kolloidchemisches Altern handelt, wurde bei

Versuch 7 das wie vorher gefällte Ferrosulfat unter Luftabschluß eingedampft und im Luftbad unter Durchleiten von sauerstofffreiem Stickstoff schwach erhitzt. Nach einigen Stunden wurde das Ferrohydrat mit ausgekochtem Wasser unter Zusatz von 0,1702 g $NaNO_3$ aufgeschlämmt, und nun das eventuell entstandene NH_3 1 Stunde überdestilliert. Es wurden 4,8 ccm NH_3 titriert = 24 Proc. Selbst nach dieser Behandlung ist das Ferrohydrat noch wirksam.

Es dürfte demnach kein Zweifel darüber bestehen, daß die Reaktionsfähigkeit des Fe^{II} erhalten bleibt, wenn man den Sauerstoff ausschließt.[2]) Hervorzuheben ist, daß wir in keinem Fall 100-proc. Umsatz erreichen konnten.

Im folgenden teilen wir noch einige qualitative Beobachtungen über die Oxydation der Fe^{II}-Lösungen in Abhängigkeit von der Alkalikonzentration mit, die das Ansteigen der Ammoniakbildung bei Luftzutritt in stärker alkalischem Gebiet verständlich machen und zeigen, daß Wirkung und Nicht-Oxydation des Fe^{II} parallel gehen.

Versuch 8. Je 5 ccm einer etwa 0,5 n Ferrosulfatlösung werden mit Kalilauge verschiedener Konzentration an der Luft im Überschuß versetzt und durchgeschüttelt. Die Verfärbungen des Ferrohydroxyds sind um so geringer, je stärker die Laugen. Bei Anwendung sehr

[1]) Hier war an der Braunfärbung festzustellen, daß Luft eingedrungen ist.

[2]) Die Nitratreduktion untersuchen wir näher. Es sei aber schon hier darauf hingewiesen, daß Baudisch bei Versuchen [Bio. Z. **107**, 22 u. 23 (1920)] Versuch 77 bei Zugabe des Nitrats 15′ nach der Fällung noch einen NH_3-Umsatz von 13 Proc. fand, die Wirkung des Ferrohydrats also nicht, wie später mitgeteilt [Naturw. **13**, 750 (1925)], auf Sekunden beschränkt sein kann.

Digitized by Google

starker Laugen ist die Oxydation so gering, daß der Ferrohydratniederschlag im Laufe von 30 Stunden seine Farbe nicht ändert, sondern grünstichig weiß bleibt.

Versuch 9 soll dartun, daß bei Fällungen von Ferrosalzen mit äquivalenten Mengen Lauge noch geringe, aber nachweisbare Ferroionenkonzentration bestehen bleiben. 20 ccm $^n/_{50}$-Ferrosulfatlösungen werden mit 20 ccm $^n/_{50}$-KOH versetzt und durch eine Zsigmondy-Membran filtriert. Die Filtrate zeigen mit α—α'-Di-Pyridyl positive Reaktion. Anders jedoch bei Fällungen mit (nicht zu großen) Laugenüberschüssen. Die Reaktion auf Fe^{II} wird negativ. Wird aber Ferrosulfat mit einer 7—10-proc. Lauge im Überschuß gefällt, so löst sich 1 Teil des zuerst ausgefällten Ferrohydrats und die α—α'-Di-Pyridyl-Reaktion ist wieder positiv. Parallel damit geht der Anstieg der Wirkungskurve.

Das demonstriert auch sehr gut die von Baudisch[1]) mitgeteilte Beobachtung. In neutraler Lösung, wo nach unseren Versuchen $Fe^{\cdot\cdot}$ noch nachweisbar ist, erhält er starken Umsatz, der mit Zunahme der Lauge, die die Ferroionen wegfängt, steil abfällt, bis die Lauge so stark ist, daß sie Ferrohydroxyd wieder zu zweiwertigem ionisierten Eisen löst. In diesem Augenblick steigt die Wirkung wieder an.

Katalase-Wirkung der Eisenverbindungen.

Die analytischen Methoden zur Messung des Hydroperoxyds.

Bei den Katalaseversuchen waren insofern übersichtlichere Verhältnisse zu erwarten, als hier durch Fortfall des Acceptors und die durch diesen häufig veranlaßten Reduktions- und Oxydationsvorgänge, die reinen Eisenwirkungen der einzelnen Salze wahrscheinlich unverschleiert zu beobachten waren.

Bei der Katalase wurde die Lösung *c* verwandt. Zu 50 ccm derselben wurde jeweils 1 ccm einer $^n/_{50}$-Eisensalz-, beim Hämoglobin und Blut 2 ccm einer $^n/_{20\,000}$-Lösung zugegeben und in gewissen Zeitabständen das noch vorhandene H_2O_2 gemessen. Die Bestimmung des Hydroperoxyds wurde bei Eisenbicarbonat und Eisenchlorid durch Titration mit $^n/_{50}$-Kaliumpermanganat durchgeführt, in salzsaurer Lö-

[1]) Baudisch u. Mayer, a. a. O.

Digitized by Google

sung nach Cl. Zimmermann[1]) unter Zusatz von Manganosulfat. In Gegenwart von Ferroat und Ferriat ist die Bestimmung des Hydroperoxyds mit Permanganat unmöglich, da die intensiv blaue Farbe, des Ferriats, in welches auch das gelbe Ferroat durch $KMnO_4$ übergeht, die beim Überschreiten des Äquivalentpunktes auftretende rotviolette Färbung des Permanganats nicht zu erkennen gestattet. In diesem Fall wurde H_2O_2 jodometrisch nach E. Rupp und J. Mielck[2]) bestimmt.

Besondere Versuche hatten gezeigt, daß sowohl Blut wie auch Hämoglobin Natriumhypojodid direkt zu reduzieren vermögen und bei ihren Messungen die Blindwerte 0,56 bzw. 0,27 ccm $^n/_{50}$-Jodlösung in Abzug zu bringen sind. In saurer Lösung reagieren Blut und Hämoglobin nur in praktisch zu vernachlässigender Weise.

Als Maß für die katalytische Wirksamkeit diente die Geschwindigkeit, mit der Hydroperoxyd bei Zimmertemperatur zersetzt wurde. Berechnet wurde diese aus der für monomolekulare Reaktionen geltenden Gleichung:

$$k = \frac{1}{t} \cdot \log \frac{a}{a - x}.$$

a und $a - x$ werden jeweils durch die verbrauchten Kubikzentimeter Permanganat bzw. Jodlösung ausgedrückt.[3])

Die Abhängigkeit der Zersetzungsgeschwindigkeit vom p_H.

Versuche mit Ferrobicarbonat und Ferrosulfat.

Wie Figg. 16 und 17 zeigen, liegt auch für das Ferrobicarbonat das Maximum der Wirkung bei $p_H \sim 4$[4]), jedoch ist bei $p_H \sim 4{,}95$ die Umsetzung noch fast gleich rasch,

---

[1]) B. **14**, 779 (1881); A. **213**, 302 (1882); vgl. auch W. Manchot, A. **325**, 93, 105 (1902).

[2]) Arch. Pharm. **240**, 5 (1902).

[3]) Die katalytische H_2O_2-Zersetzung wurde bei allen im folgenden genannten Salzen und bei Hämoglobin und Blut bei p_H 1,95, 3,92, 4,95 (sowohl salz- wie essigsauer), 7,2 und 9,2 für die Zeiten $^1/_2$, 1, 3, 5, 30 und 60 Minuten gemessen. Wir müssen uns aus Raummangel auf Wiedergabe einzelner Tabellen und Figuren beschränken und verweisen wegen der ausführlicheren Ergebnisse auf die Dissertation Th. Reetz, Stuttgart 1930.

[4]) Werte für $t = {}^1/_2$ sind bei den Zeichnungen weggelassen, da sie mit zu großen experimentellen Fehlern behaftet sind.

Digitized by Google

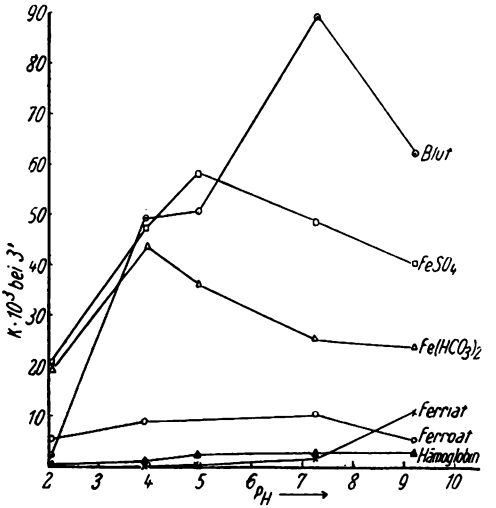


Fig. 16.

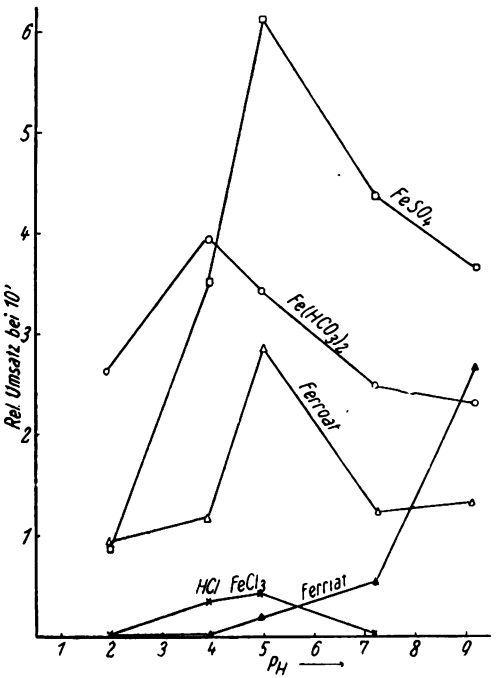


Fig. 17.

Digitized by Google

weshalb hier auch der Unterschied zwischen salz- und essigsaurem Medium stark zurücktritt. Bei $p_H \sim 1{,}95$ fällt die Geschwindigkeitskonstante in 10 Minuten von 75 auf 5, jedoch werden in 60 Minuten noch 3,5 Aquivalente umgesetzt, ein Zeichen für starke Anfangswirkung. Die Umsätze sind bei $p_H = 7{,}2$ und 9,2 fast gleich. So maßen wir nach $^1/_2$ Minute einen Äquivalentumsatz von 2,12 bzw. 2,15, der nach 60 Minuten in beiden Fällen nur bis 2,6 stieg, was beweist, daß das zuerst vorhandene Ferroion in erster Linie wirksam ist, einen starken Primärstoß auslöst, um dann sofort völlig abzuklingen (vgl. auch Figg. 18 und 19).

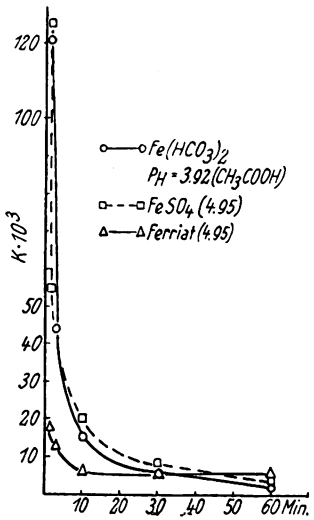


Fig. 18.

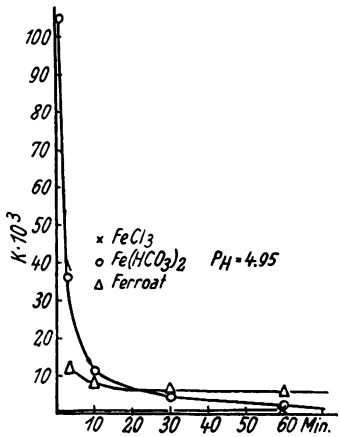


Fig. 19.

Es mag zuerst befremden, daß die Werte für $k \cdot 10^3$ bei allen p_H in gleicher Größenordnung liegen, während bei der Peroxydase sehr extreme Unterschiede auftraten. Nach Wieland[1]) wird aber das Fe^{II} bei Gegenwart von H_2O_2 „unter allen Umständen mit außerordentlich großer Geschwindigkeit in Fe^{III} übergeführt"; in allen Fällen wird also eine rasche Nivellierung der $Fe^{\cdot\cdot}$-Konzentration eintreten, wäh-

[1]) Wieland u. Franke, A. 457, 3 (1927).

Digitized by Google

rend bei der Peroxydase die ständige Reduktion des gebildeten Fe^{III} durch Benzidin diese Angleichung verhinderte. Letztere wird noch dadurch unterstützt, daß die direkte Oxydation der Ferroionen um so rascher geht, je saurer die Lösung ist[1]), wodurch die durch Hydrolyse bei der Peroxydase so maßgebenden Einflüsse hier weitgehend wegfallen.[2]) Immerhin sind auch hier die durch die verschiedenen Fe^{II}-Ionen- und H-Ionen-Anfangskonzentrationen gegebenen Unterschiede deutlich nachweisbar. So hat $k \cdot 10^3$ (für $t = 1$) bei $p_H = 1{,}95$ maximal den Wert ~ 45 und im neutralen und alkalischen Gebiet 70—80, deren letzterer bei p_H 3,92 $\sim$ 120 beträgt. Aber auch im Gebiet zwischen $p_H = 4$ und $p_H = 5$ sind feinere Differenzierungen deutlich vorhanden. Für $t = 1$ ist bei p_H 3,92 $k \cdot 10^3 = 120$, bei p_H 4,95 = 100, für $t = 3$ entsprechend 45 bzw. 35. Besonders bemerkenswert ist das schnelle Absinken der Reaktionsgeschwindigkeit für alle p_H-Werte, was durch die rasche Oxydation des Fe^{II} zu Fe^{III} seine Erklärung findet (vgl. Figg. 18 und 19). So ist die Geschwindigkeitskonstante in $1^1/_2$ Minuten von 120 auf 40 gefallen. Alles für das Bicarbonat Diskutierte gilt mit gewissen Einschränkungen für das Ferrosulfat, dessen Verhalten bei der Katalase in Fig. 18[3]) und Tabb. 6—11 dargestellt ist. Hervorzuheben ist nur, daß das Ferrosulfat infolge schwach saurer Reaktion sein Wirkungsmaximum gegen etwas höhere p_H-Werte verschiebt.

Versuche mit Ferroat. Wie vorauszusehen, und in Einklang mit den Peroxydaseversuchen sind die komplexen Ferrosalze den ionisierten stark unterlegen (Tabb. 12—16). Selbst bei p_H 4—5, der optimalen Wirkung, gehen die Werte für $k \cdot 10^3$ kaum über 20 hinaus. Das ist verständlich, wenn die $Fe^{\cdot\cdot}$-Konzentration, die hier sehr gering ist,

[1]) M. Manchot u. Lehmann, A. **460**, 179 (1928).

[2]) Es ist auch zu berücksichtigen, daß hier der rein chemische Umsatz für die Oxydation des Fe(II) zu Fe(III) einen wesentlich größeren Anteil des Gesamtumsatzes ausmacht, als bei der Peroxydase.

[3]) Hier ist wie im folgenden stets nur eine Kurve gezeichnet worden.

Digitized by Google

Tabelle 6—11.

Ferrosulfat. Je 2 ccm $^n/_{100}$-$FeSO_4$ zu 50 ccm der Lösung *c*.

6. p_H 1,95 (HCl). $a = 14{,}91$. **7.** p_H 3,92 (CH_3CO_2H). $a = 15{,}31$.

Zeit (Min.)	$a - x$	$k \cdot 10^3$	Relativer Umsatz	Zeit (Min.)	$a - x$	$k \cdot 10^3$	Relativer Umsatz
1	12,68	23,45	2,23	($^1/_2$)	(12,63)	(167,16)	(2,69)
30	12,43	2,63	2,48	1	12,15	100,40	3,17
60	12,34	1,37	2,58	3	12,01	35,15	3,31
				10	11,80	11,31	3,52
				30	11,22	4,50	4,10
				60	11,11	2,32	4,21

8. p_H 3,92 (HCl). $a = 14{,}40$. **9.** p_H 4,95. $a = 15{,}91$.

($^1/_2$)	(11,51)	(194,56)	2,89	($^1/_2$)	(12,60)	(202,60)	(3,31)
1	11,94	81,36	2,46	1	11,91	125,76	4,00
3	10,35	47,81	4,05	3	10,66	56,64	5,25
10	9,16	19,65	5,24	10	9,76	21,22	6,15
30	8,48	7,67	5,92	30	8,91	8,36	7,00
60	7,93	4,32	6,47	60	8,48	4,55	7,43

10. p_H 7,2 (NaOH). $a = 13{,}66$ **11.** p_H 9,2 (NaOH). $a = 14{,}24$.

($^1/_2$)	(10,58)	(221,92)	(3,08)	($^1/_2$)	11,43	(176,82)	(2,58)
1	10,17	121,08	3,49	1	11,04	103,47	2,97
3	9,57	48,73	4,09	3	10,50	41,44	3,51
10	9,31	15,82	4,35	10	10,49	12,87	3,52
30	9,15	21,68	4,51	30	10,49	4,48	3,52
60	8,78	3,04	4,88	60	10,47	2,22	3,54

die Geschwindigkeit in erster Linie bestimmt. Dann ist zu erwarten, daß nur die durch sekundäre Dissoziation entstandenen $Fe^{\cdot\cdot}$ dem direkten oxydativen Eingriff des Hydroperoxyds zugänglich sind. In dem Maße wie aber Ferroionen wegoxydiert werden, müssen gemäß dem Massenwirkungsgesetz solche aus dem Komplex nachgeliefert werden, d. h. es wird deren Konzentration über längere Zeit konstant bleiben. Im Gegensatz zu den einfachen Ferrosalzen muß dann hier auch die Geschwindigkeit der Peroxydzersetzung über längere Zeit etwa gleich bleiben, eine Forderung, die weitgehend realisiert ist (Fig. 19).

Digitized by Google

Tabelle 12—15.

Natrium-pentacyano-aquo-ferroat. Je 2 ccm $^n/_{100}$-Lösung zu 50 ccm von Lösung *c*.

12. p_H 1,95 (HCl). $a = 14{,}91$. 13. p_H 3,92 (HCl). $a = 14{,}43$.

Zeit (Min.)	$a - x$	$k \cdot 10^3$	Relativer Umsatz	Zeit (Min.)	$a - x$	$k \cdot 10^3$	Relativer Umsatz
($^1/_2$)	(14,77)	(8,20)	(0,14)	($^1/_2$)	13,99	26,90	0,44
1	14,65	7,64	0,26	1	13,94	15,01	0,51
3	14,38	5,24	0,53	3	13,59	8,68	0,84
10	14,08	2,49	0,83	10	12,96	4,66	1,47
30	13,92	0,99	0,98	30	11,29	3,55	3,14
60	13,80	0,56	1,11	60	9,87	2,75	4,56
14. p_H 7,2 (NaOH). $a = 11{,}47$.				15. p_H 9,2 (NaOH). $a = 12{,}58$.			
($^1/_2$)	(11,11)	(27,70)	(0,36)	($^1/_2$)	(12,22)	(25,22)	(0,36)
1	11,02	17,36	0,45	1	12,25	7,73	0,33
3	10,69	10,17	0,78	3	11,99	5,70	0,59
10	10,25	5,19	1,22	10	11,26	4,43	1,32
30	8,63	4,22	2,84	30	10,48	2,72	2,10
60	7,12	3,51	4,35	60	9,22	2,30	3,43

Beim Ferroat fehlt infolgedessen der Steilabfall, der für die Ferrosalze charakteristisch war. Die $k \cdot 10^3$-Werte fallen in 60 Minuten z. B. bei p_H 4,95 von etwa 12 nur bis etwa 6, während sie beim Ferrobicarbonat unter vergleichbaren Verhältnissen von 105 auf 2 absinken (vgl. Figg. 18 und 19).

Versuche mit Ferrisalze und Ferriat. Da bei der Katalase, die bei der Peroxydase für die Ferrisalze gegebene Reduktion unmöglich ist, durften letztere hier keine Wirkung zeigen, wenn das Fe^{II} für die Peroxydzersetzung maßgebend war. Tatsächlich liegen denn auch die mit Ferrisalz gemessenen Werte für $k \cdot 10^3$ praktisch bei 0 (Fig. 19).

In gleicher Weise verhielt sich Ferriat, bei welchem die Geschwindigkeitskonstante bei $p_H \sim 5$ und größer 1 nicht übersteigt und ein Äquivalentumsatz von maximal 0,4 erzielt wird. Ferriat wird aber in alkalischer Lösung von H_2O_2 zu Ferroat reduziert. Dort ist der Peroxydumsatz

Digitized by Google

Tabelle 16 und 17.

Natrium-pentacyano aquo-ferriat. Je 2 ccm $^n/_{100}$-Lösung zu 50 ccm von Lösung *c*.

16. p_H 7,2. $a = 13{,}47$. **17.** p_H 9,2. $a = 12{,}96$.

Zeit (Min.)	$a - x$	$k \cdot 10^3$	Relativer Umsatz	Zeit (Min.)	$a - x$	$k \cdot 10^3$	Relativer Umsatz
1	13,43	1,30	0,04	($^1/_2$)	(12,67)	(19,66)	(0,29)
3	13,31	1,87	0,16	1	12,44	17,79	0,52
10	12,92	2,81	0,55	3	11,87	12,72	1,09
30	11,80	1,91	1,67	10	10,28	6,03	2,68
60	11,80	0,96	1,67	30	8,23	6,57	4,73
				60	5,40	6,34	7,56

Tabelle 18 und 19.

Hämoglobin. Je 2 ccm $^n/_{20000}$-Lösung zu 50 ccm von Lösung *c*.

18. p_H 4,95. $a = 16{,}03$. **19.** p_H 7,2 (NaOH). $a = 15{,}49$.

Zeit (Min.)	$a = x$	$k \cdot 10^3$	Relativer Umsatz	Zeit (Min.)	$a - x$	$k \cdot 10^3$	Relativer Umsatz
($^1/_2$)	(15,80)	(12,54)	(46)	($^1/_2$)	(15,42)	(3,94)	(14)
1	15,85	4,9	36	1	—	4,09	22
3	15,58	4,1	90	3	—	4,17	88
10	14,66	3,91	278	10	—	3,99	272
30	12,64	3,40	978	30	—	3,56	676
60	10,53	3,04	1100	60	—	3,56	1204

Tabelle 20 und 21.

Blut. Je 2 ccm $^1/_{20000}$-Blutlösung zu 50 ccm von Lösung *c*.

20. p_H 4,95. $a = 15{,}24$. **21.** p_H 7,2. $a = 15{,}67$.

Zeit (Min.)	$a - x$	$k \cdot 10^3$	Relativer Umsatz	Zeit (Min.)	$a - x$	$k \cdot 10^3$	Relativer Umsatz
($^1/_2$)	(13,97)	(75,56)	(254,0)	($^1/_2$)	(14,01)	(97,26)	(332,0)
1	13,78	43,73	292,0	1	12,44	100,25	646,0
3	10,73	50,79	902,0	3	8,42	89,92	1450,0
5	8,04	55,54	1440,0	5	5,62	89,06	2020,10
10	3,78	60,55	2292,0	10	2,40	81,49	2654,0

Digitized by Google

Tabelle 22.

H_2O_2 und $FeSO_4$ in 0,25 n H_2SO_4.

10 ccm H_2O_2 – 29,85 ccm $^n/_{50}$-$KMnO_4$ und 5 ccm $FeSO_4$ = 9,1 ccm $^n/_{50}$-$KMnO_4$. $a = 29{,}85$.

Zeit (Minuten)	$a - x$		Umsatz Äquival.
($^1/_2$)	20,54,	20,54	1,02
1	19,62,	19,66	1,12
5	19,46,	19,47	1,14
30	19,46,	19,44	1,14

mit wachsendem p_H wie Fig. 18 und Tabb. 16 und 17 zeigen, tatsächlich vorhanden. Der Typus der Kurve ist der gleiche wie beim Ferroat und das dort Gesagte kann hier angezogen werden.

Versuche mit Hämoglobin. Im Gegensatz zu den Peroxydaseversuchen ist das Wirkungsoptimum des Hämoglobins (Fig. 20) nach $p_H \sim 5$ verschoben ($k \cdot 10^3 = 12{,}5$). Entsprechend seinem komplexen Charakter sind die Kurven hier vom Typus des Ferroats, nur ist die Geschwindigkeitskonstante für $^n/_{20\,000}$-Hämoglobin beinahe ebenso groß, wie bei den $^n/_{100}$ komplexen Eisensalzen. Infolge der geringen Konzentration steigen die relativen Umsätze selbst bei p_H 1,95 in 60′ auf 24, um

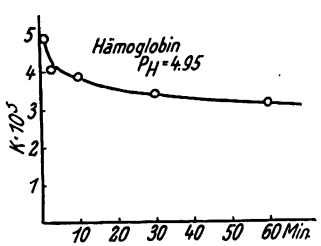


Fig. 20.

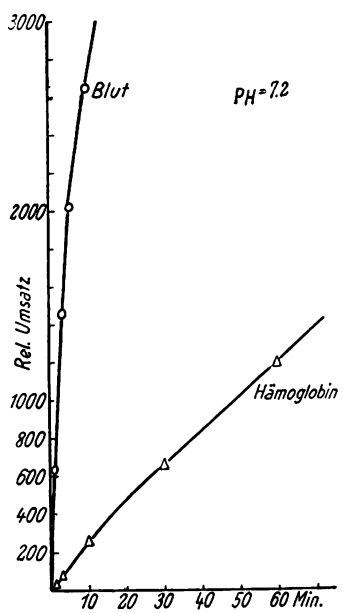


Fig. 21.

Digitized by Google

bei p_H 3,92 1000 zu überschreiten (wie Tabb. 18 und 19 zeigen). Sogar bei p_H 9,2 ist der relative Umsatz bei dieser Zeit noch ~ 700, womit das Hämoglobin auch bei der Katalase seine besondere Klasse beweist.

Versuche mit Ochsenblut. Man sieht, daß hier die Wirkung des Hämoglobins noch weit übertroffen wird und neben dessen Eisenkomponente noch andere wirksam sein müssen (Figg. 21 und 22). Selbst bei p_H 1,95 ist $k \cdot 10^3 = 15$ bei 60′ und der relative Umsatz 58. Bei p_H 3,92 werden in 10 Minuten 2402 Äquivalente umgesetzt, wobei $k \cdot 10^3$ auf 57 steigt. Das Wirkungsmaximum liegt aber (vgl. Tabb. 18 und 19) bei $p_H \sim 7{,}2$. Eine Parallele mit den Ferrosalzen kann nicht festgestellt werden.

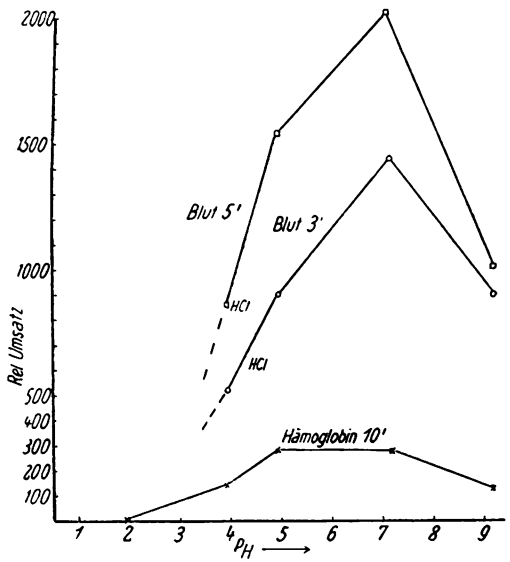


Fig. 22.

Schlußbemerkungen.

Faßt man nun das Ergebnis dieser Katalasereihen zusammen, so läßt sich feststellen, daß die Ferroionen auch hier in erster Linie wirksam sind und die komplexen Salze zuerst weit hinter den einfachen Salzen zurückbleiben, daß

Digitized by Google

aber Hämoglobin und Blut (Figg. 16 und 21) alle Eisenverbindungen an Wirksamkeit weit übertreffen.

Wenn also dem Ferroion von allen Eisensalzen (Figg. 17, 18 und 19) auch die stärkere Wirkung zukommt und nach den Versuchen kaum Zweifel besteht, daß die Quellaktivität eine Funktion der Ferroionen ist, wenn weiterhin Tierversuche zeigen, daß nur das Ferroeisen pharmakologische Wirkung hat, so wird doch im Körper das komplexe Ferroeisen dem freien Ferroion überlegen sein, wie aus Fig. 23 hervorgeht. Zeichnet man nämlich an Stelle der Reaktionsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Zeit als ihre Funktion den relativen Umsatz in Äquivalenten, so ergibt sich, daß die komplexen Ferrosalze über größere Zeiträume schließlich mehr Wasserstoffsuperoxyd zersetzen als die ionisierten Ferrosalze. Während letztere im ersten Anlauf mit großen Mengen Hydroperoxyd reagieren und dann bald durch Übergang in Ferrisalz völlig abklingen, entsprechend einer akuten ebenfalls verhältnismäßig rasch wieder vergehenden Vergiftung im Körper bei intravenöser Injektion, zersetzen die komplexen Ferrosalze zwar pro Zeiteinheit nur weniger Wasserstoffperoxyd, bleiben aber länger wirksam. Wenn auch der relative Umsatz, wie Fig. 23 zeigt, in der ersten halben Stunde geringer ist, als bei Ferrosalzen, so überflügelt das Ferroat doch schon in einer Stunde sowohl das Bicarbonat wie Eisen-(II)-sulfat, was das Sich-schneiden der drei Kurven beweist. Bei den komplexen Salzen bleibt der Katalysator über längere Zeiträume beinahe unvermindert wirksam, weil das Ferroeisen im Komplex gegen den direkten Oxydationszugriff des Wasser-

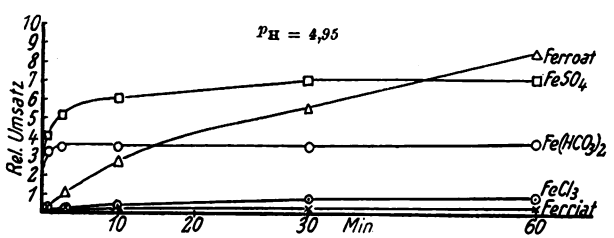


Fig. 23.

Digitized by Google

stoffperoxyds geschützt ist; deshalb steigen die Kurven des relativen Umsatzes hier stetig an, während die Ferroionenkurven fast senkrecht emporschnellen, um dann schon nach wenigen Minuten völlig erschöpft zur Parallele einzubiegen. Man muß beim Ferroion gewissermaßen zwei Reaktionen unterscheiden, die katalytische und die direkte Oxydation. Das soll besagen, daß das Ferroion einmal vielleicht über ein Peroxyd, welches mit Hydroperoxyd etwa im gleichen Sinne reagiert wie Kaliumpermanganat, in die Ferriform überführt wird und dadurch mehr Hydroperoxyd verbraucht als zur Oxydation Fe^{II} nach Fe^{III} notwendig ist, und das andere Mal durch eine äquivalente Menge H_2O_2. Während im Gebiet $p_H \sim 3$ bis ~ 7 die erstere Reaktion überwiegt, ist im stärker sauren Gebiet $p_H < 2$ die direkte Oxydation vorherrschend, wie aus Tab. 23 abzulesen. Denn in diesem stark sauren Gebiet setzt auch Ferroion kaum mehr als ein Äquivalent H_2O_2 um, während bei $p_H \sim 5$ etwa 6 Äquivalente Hydroperoxyd zersetzt werden. Parallel damit geht, daß in Lösungen von $p_H \sim 5$ das Fe^{II} neben Hydroperoxyd wenigstens einige Minuten nachweisbar ist, während in stark saurer Lösung die α,α'-Dipyridylreaktion sofort negativ ausfällt, ein Zeichen dafür, daß Fe^{II} momentan in Fe^{III} überführt wurde. Die katalytische Aktivierung des Hydroperoxyds durch Fe^{II} ist also, wie ja auch die Benzidinversuche zeigen, eigentlich nur in nicht zu stark saurem Milieu und auch da nur dann vorhanden, wenn in der Reaktionslösung das Ferroion konserviert oder durch Reduktion neu gebildet wird. Die große Überlegenheit des Ferroions würde dann richtig zum Ausdruck kommen, wenn dasselbe durch Wasserstoffperoxyd nicht direkt in unwirksames Fe^{III} überführt würde, sondern seine primäre Konzentration und damit Reaktionsgeschwindigkeit über längere Zeit bestehen bliebe. Dementsprechend ist es auch verständlich, daß die p_H-Werte des optimalen Umsatzes bei den Komplexen ähnlich wie beim Hämoglobin und Blut höher sind als bei Ferrosalzen, deren Hydrolyse veranlaßt, daß das Maximum der Wirkung nach mehr saurem Gebiet (dem größerer Ferroionenkonzentration) verschoben liegt.

Digitized by Google

Wenn man aus dem Vorherstehenden sieht, daß die Bindungsart des Eisens, d. h. ob Fe^{II} als Ferroion oder komplexes Ion vorliegt, eine bedeutsame Rolle spielt, so ist weiterhin auch für die Ferroionen der Einfluß des Anions nicht zu verkennen, wie die Figg. 16 und 17 dartun sollen. Schon bei den Peroxydaseversuchen war generell die Wirkung des Ferroacetats etwas größer als die des-Chlorids. Bei der Katalase läßt sich ein ähnlicher Unterschied zwischen Acetat und Sulfat ablesen.

So ist die Geschwindigkeitskonstante $k \cdot 10^3$ für Bicarbonat (in essigsaurer Lösung, Acetat) optimal ~ 45, und für Sulfat maximal ~ 55 entsprechend einer größeren Sauerstoffempfindlichkeit des Acetats. Vergleicht man die $k \cdot 10^3$-Werte für Bicarbonat mit denjenigen für Sulfat bei der Zeit 60 Minuten, so liegen die Werte für das Ferrosulfat durchweg höher. So ist die Zahl z. B. bei $p_H = 4{,}95$ für Bicarbonat = 2,13 und die korrespondierende für Sulfat 4,55. Während das Bicarbonat (Acetat) nach 60 Minuten maximal für $k \cdot 10^3$-Werte von 2,5 aufweist, ist dieser beim Sulfat 4,6, d. h. aber nichts anderes, als daß der Katalysator im ersten Fall rascher abklingt als im zweiten.

Das steht in Übereinstimmung mit der Tatsache, daß Ferrosulfat schwerer oxydabel ist als Bicarbonat, Acetat und Chlorid. Dementsprechend ist auch der relative Umsatz beim Sulfat (Fig. 17) maximal 6 und beim Bicarbonat in gleicher Zeit (10 Minuten) nur 4. Das zeigt aber deutlich, daß auch die Ferroionen noch Wirkungsdifferenzierungen in Abhängigkeit vom Anion aufweisen. Vielleicht spielen hier schon Ansätze der Bildung komplexer Eisen–Schwefelsäureionen eine Rolle, vielleicht sind aber auch die Elektronendeformationen maßgebend. Jedenfalls sind auch diese Verhältnisse für die Beurteilung zu berücksichtigen. Faktoren, die die direkte Oxydation erschweren, erhöhen die katalytische Wirkung. Des weiteren geht aber auch aus Fig. 17, die für Ferrosulfat einen relativen Hydroperoxydumsatz von über 6 Äquivalenten aufweist, hervor, daß hier im Wielandschen [1]) Sinne ein verzögerter Übergang von Eisen-II in Eisen-III statthat, wie er für das komplexe Ferroeisen von uns experimentell bewiesen wurde.[2])

[1]) A. 457, 8 (1927). [2]) a. a. O., S. 100.

Digitized by Google

Will man sich aus all diesen Versuchen ein zusammenhängendes Bild über das Problem des aktiven Eisens machen, so muß man feststellen, daß dem Ferroion[1]) von allen Eisenverbindungen die stärkste Wirkung zukommt, es aber gerade deswegen im Körper sehr giftig wirkt. Der letztere wird deshalb bestrebt sein, das Eisen komplex zu binden, um so einerseits die heftige momentane Wirkung des Ferroions einzuschränken, andererseits ist das Eisen-II zu stabilisieren. Wie Fig. 22 aber zeigt, ist eine Parallele aller Eisenverbindungen mit Hämoglobin und Blut nicht statthaft, da deren Wirkung von einer ganz anderen Größenordnung ist als diejenige der „aktiven" Eisensalze.[2]) Ferrieisen ist in allen von uns untersuchten Fällen nur wirksam, wenn es die Möglichkeit hat, in zweiwertiges Eisen überzugehen. Welche Umsetzungen und Verbindungen das Eisen im Körper eingeht, können wir natürlich nach unseren Versuchen nicht aussagen.

[1]) Das Absinken der $k \cdot 10^3$-Werte bei der Katalase geht mit dem Verschwinden der Ferroreaktion parallel.

[2]) Baudisch hat insofern recht, wenn er eine besondere komplexe Form des Eisens für den aktiven Zustand verantwortlich macht, daß die komplexe Bindung das Fe^{II} über größere Zeiträume vor der Oxydation schützt, seine Lebensdauer heraufsetzt und so besondere Wirkung bedingt.

(Abgeschlossen am 7. Januar 1931.)

Digitized by Google

Studien über den Mechanismus chemischer Reaktionen.

Zweite Abhandlung.

Über den Mechanismus der Synthese von sekundären und tertiären Aminen durch Reduktion;

von *Karl Kindler.*

[Mitteilung aus dem Chemischen Staatsinstitut, Hamburg, Universität.]

(Eingelaufen am 9. Dezember 1930.)

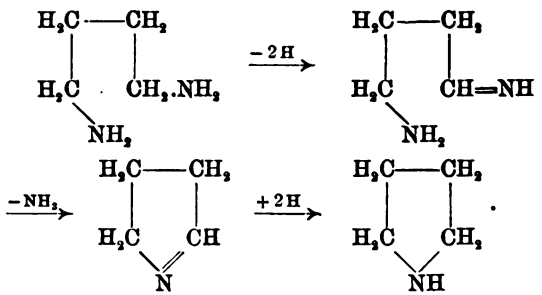
Meine Bemühungen, den Mechanismus der „Reduktion von Amiden und Oxydation von Aminen“ [1]) aufzuklären, haben zur Beschäftigung mit der Frage geführt: wie entstehen im biochemischen Geschehen die stickstoffhaltigen organischen Verbindungen? Das Ergebnis dieser Beschäftigung ist die Hypothese, daß der Weg, den die Pflanze beim Aufbau von organischen Stickstoffverbindungen einschlägt, in vielen Fällen über Aminocarbinole und Aldime hinwegführt.

So sind, wie ich annehme, Aldime Zwischenprodukte bei der Phytosynthese von Pyrrolidinen und Piperidinen aus Diaminen. Man kann sich beispielsweise die Umwandlung von Putrescin in Pyrrolidin so vorstellen: eine der beiden $CH_2.NH_2$-Gruppen des Putrescins wird zu einer Aldimgruppe dehydriert. Das so entstandene Amino-aldim geht unter Abspaltung von Ammoniak in Dihydropyrrol über.[2]) Das Dihydropyrrol endlich nimmt den bei der Dehydrierung abgespaltenen Wasserstoff unter Bildung von Pyrrolidin auf. Die kombinierten Vorgänge von Dehydrierung und Hydrierung werden durch die folgenden Formeln veranschaulicht:

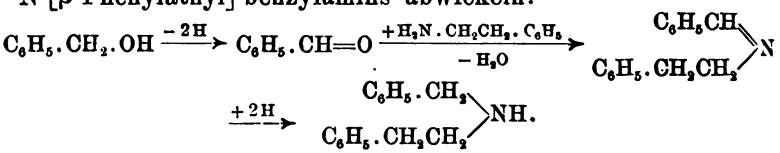
[1]) A. 431, 187 (1923).

[2]) Dem Ringschluß kann eine Hydrolyse der Aldimgruppe vorausgehen. In diesem Falle bildet sich Dihydropyrrol unter Austritt von Wasser. Man vgl.: Kindler, A. 431, 198 (1923).

Digitized by Google



Meine Annahme wird, wenn nicht bewiesen, so doch höchst wahrscheinlich gemacht durch folgende überraschende Beobachtung: Läßt man Palladium auf ein Gemisch von β-Phenyläthylamin und Benzylalkohol einwirken, so bilden sich neben Di-[β-phenyläthyl]-amin beträchtliche Mengen von N-[β-Phenyläthyl]-benzylamin. Dieser Verlauf der Reaktion beweist, daß unter dem Einfluß des Katalysators auch vom Benzylalkohol 2 H-Atome übertragen werden auf jene Schiffsche Base, die sich aus dem Dehydrierungsprodukt des Benzylalkohols (Benzaldehyd) und β-Phenyläthylamin bildet. Das nachstehende Schema[1]) veranschaulicht die Vorgänge, die sich bei der Entstehung des N-[β-Phenyläthyl]-benzylamins abwickeln:



In Analogie hiermit hat man die in vitro durchführbare Umwandlung[2]) von primären Aminen in sekundäre wie folgt zu deuten:

[1]) Nach diesem Schema läßt sich auch folgende interessante Beobachtung deuten, die J. v. Braun, G. Biessing und F. Zobel, [B. 56, 1988 (1923)] bei der katalytischen Reduktion von Benzylcyanid bei Gegenwart von Benzylalkohol gemacht haben (Katalysator Nickel, Temp. 110—130°). Nach ihnen bildet sich neben β-Phenyläthylamin auch N-[β-Phenyläthyl]-benzylamin. Seine Entstehung erklären die genannten Forscher durch die Annahme, daß sich die Bestandteile des Benzylalkohols an die Aldimgruppe addieren.

[2]) Sie gelingt, wie Rosenmund und Jordan [B. 58, 51 (1925)] gezeigt haben, wenn man auf primäre Amine Palladium einwirken läßt.

Digitized by Google

$$R.CH_2.NH_2 \xrightarrow{-2H} R.CH{=}NH \xrightarrow[-NH_3]{+R.CH_2.NH_2} \begin{matrix} R.CH_2 \\ R.CH \end{matrix}\!\!>\!N$$

$$\xrightarrow{+2H} \begin{matrix} R.CH_2 \\ R.CH_2 \end{matrix}\!\!>\!NH.$$

Der Mechanismus dieser Umwandlung endlich entspricht jener Umwandlung des Putrescins in Pyrrolidin.

Obige Synthese eines sekundären Amins aus einem primären und einem (primären oder sekundären) Alkohol ist nach meiner Vermutung ein Weg, den die Pflanze beim Aufbau von sekundären und tertiären Aminen beschreitet.

Zu dem Studium obiger Einwirkung von Benzylalkohol auf primäre Amine hat mich die Frage geführt, wie die Bildung von sekundären und tertiären Aminen bei der Reduktion von Amiden, Thioamiden und Nitrilen zu erklären sei.

I. Reaktionsmechanismus bei der Reduktion von Amiden und Thioamiden.

(Mitbearbeitet von W. Dehn und W. Peschke.)

Früher[1]) hat Kindler bewiesen, daß man es bei der Reduktion von Amiden und Thioamiden zu Aminen mit einer Komplikation durch das intermediäre Auftreten eines Amino-carbinols $R.CH(OH).NH_2$ oder eines Amino-thiocarbinols $R.CH(SH).NH_2$ zu tun hat. Diese gehen entweder direkt oder nach vorangegangener Umwandlung in ein Aldim oder einen Aldehyd mit bereits entstandenem primären Amin Verbindungen ein, deren Reduktion zu einem sekundären Amin führt; mit ihm wiederholt sich der Vorgang unter Bildung eines tertiären Amins.

Mithin erfolgt die Reduktion eines Amids nach den früher gegebenen Schemata[2]) I, II und III, die nur insofern zu ergänzen sind als nunmehr angenommen wird, daß die primären und sekundären Amine sich nicht nur über Aldime bzw. Schiffsche Basen hinweg, sondern, wie die tertiären Amine, auch direkt aus Amino-carbinolen bilden können.

---

[1]) a. a. O., S. 1. [2]) A. **431**, 191 (1923).

Digitized by Google

Diese Ergänzung ist notwendig, weil man anzunehmen hat, daß Amino-carbinole mit primärer, sekundärer bzw. tertiärer Aminogruppe sich hinsichtlich der Austauschbarkeit ihrer alkoholischen Hydroxylgruppe nur graduell unterscheiden. Amino-carbinole mit tertiärer Aminogruppe tauschen aber ihr alkoholisches Hydroxyl leicht gegen Wasserstoff aus (vgl. hierzu den Versuchsteil, S. 120).

Für den dargelegten Reaktionsmechanismus sprechen außer den früher angeführten Tatsachen noch die Ergebnisse folgender Versuche:

1. Zuerst wurde in einer Versuchsreihe (vgl. S. 121) die Geschwindigkeit der Reduktion von Thiobenzamid und Phenyl-thioacetamid zu Aminen gemessen mit dem Resultate, daß jenes Amid weit rascher reduziert wird als dieses. Dann wurde in einer anderen Reihe (vgl. S. 121) das Verhältnis der gebildeten Mengen von primärem bzw. sekundärem Amin bei der Reduktion jener Thioamide bestimmt; erhalten wurden neben 85 Proc. Benzylamin 8 Proc. Dibenzylamin und neben 26 Proc. β-Phenyläthylamin 66 Proc. Di-[β-phenyläthyl]-amin.

Demnach steht das Mengenverhältnis im Einklang mit dem Unterschied in der Reduktionsgeschwindigkeit. Denn, wie zu erwarten ist, haben beim trägen Verlauf der Reduktion die Zwischenprodukte mehr Zeit, unter Bildung von sek. Aminen gemäß Schema II zu reagieren, als bei einem lebhaften Verlauf.

2. Wirkt naszierender Wasserstoff auf die Stoffe (Amino-carbinol, Aldim) ein, die man bei der Reduktion des Phenylacetamids als Zwischenprodukte zu erwarten hat, so erhält man aus ihnen wie bei der Reduktion des Phenylacetamids selbst neben β-Phenyläthylamin auch Di-[β-phenyläthyl]-amin.

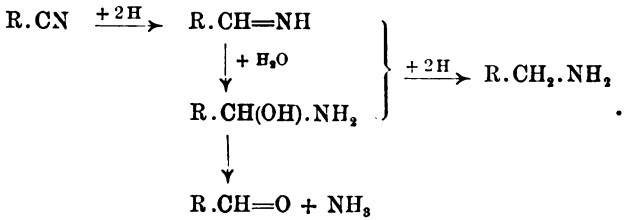
II. Reaktionsmechanismus bei der Reduktion von Nitrilen.

(Mitbearbeitet von W. Peschke.)

Bei der Reduktion von Nitrilen lagern sich primär zwei Wasserstoffatome an die CN-Gruppe an. Die dabei entstehenden Aldime wandeln sich bei Gegenwart von

Digitized by Google

Wasser teilweise in Amino-carbinole und Aldehyde um. Mithin entstehen bei der Reduktion von Nitrilen zu primären Aminen die gleichen Zwischen- und Nebenprodukte wie bei der Reduktion der Amide.



Daher hat man die schon lange bekannte[1]) Bildung von sekundären und tertiären Aminen bei der Reduktion von Nitrilen gleichfalls gemäß Schema II[2]) und III[2]) zu deuten.

Für diese Deutung, die Kindler als erster[3]) gab sprechen folgende von uns aufgefundene Tatsachen:

1. Bei der Reduktion von Benzylcyanid entsteht außer β-Phenyläthylamin und Di-[β-phenyläthyl]-amin auch N-[β-Phenyläthyliden]-phenyläthylamin, also jene Schiffsche Base, die nach Schema II als Zwischenprodukt bei der Bildung des sek. Amins zu erwarten ist.

2. Setzt man bei der Reduktion von Benzylcyanid von vornherein Dipropylamin hinzu, so tritt auch dieses Amin mit den Zwischenprodukten in Wechselwirkung unter Bildung von N-Dipropyl-β-phenyläthylamin.

3. Die Menge sekundären Amins, das sich bei der Reduktion von Nitrilen bildet, ist unter neutralen oder alkalischen Versuchsbedingungen weit größer als unter sauren. So ergab Benzylcyanid bei der Reduktion in alkoholischer

---

[1]) In der Literatur sind zahlreiche Fälle angegeben, in denen bei der Reduktion von Nitrilen außer primären Aminen die entsprechenden sekundären und tertiären erhalten wurden. Zuerst hat Spica [G. 9, 560; 7, (1879), 440] diese Erscheinung beobachtet.

[2]) A. 431, 191 (1923).

[3]) A. 431, 192 (1923); vgl. auch die Ing.-Dissertation von W. Dehn, Hamburg 1922. Später ist von H. Rupe und E. Hodel [Helv. 6, 865 (1923)] und von J. v. Braun [B. 56. 1968 (1923)] ein ähnlicher Reaktionsmechanismus angenommen worden.

Digitized by Google

Lösung 70 Proc., in eisessigsaurer Lösung 40 Proc. und in eisessigsalzsaurer Lösung weniger als 1 Proc. Di-[β-phenyl]-amin, während am Phenyläthylamin 25 Proc. bzw. 50 Proc. bzw. 96 Proc. erhalten wurden.

Im Falle der Anwesenheit von Säuren reagiert also das primäre Amin auch unter Salzbildung.

4. Reduziert man Benzonitril und Benzylcyanid unter gleichen Versuchsbedingungen, so erhält man bei der rasch verlaufenden Reduktion des ersten Nitrils fast nur Benzylamin, während bei der langsam verlaufenden Reduktion des zweiten Nitrils neben β-Phenyläthylamin große Mengen Di-[β-phenyläthyl]-amin [1]) entstehen. Im ersten Falle hat das Aldim weniger Zeit, gemäß Schema II unter Bildung des sek. Amins zu reagieren, als im zweiten Falle.

Die Anschauungen, die wir über den Mechanismus der Synthese von sekundären und tertiären Aminen durch Reduktion von Nitrilen entwickelt haben, widersprechen den Vorstellungen, die Sabatier und Senderens[2]) für den speziellen Fall der katalytischen Reduktion von Nitrilen geäußert haben. Sie nehmen an, daß bei diesen Reduktionen zunächst primäre Amine gebildet werden und daß dann zwei bzw. drei Moleküle primären Amins sich unter Abspaltung von Ammoniak zu einem Molekül sekundären bzw. tertiären Amins kondensieren.

$$2\,R.CH_2.NH_2 = (R.CH_2)_2NH + NH_3,$$
$$3\,R.CH_2.NH_2 = (R.CH_2)_3N + 2NH_3.$$

In ähnlicher Weise wie die erwähnten Forscher erklären Rosenmund und Pfannkuch[3]) die Bildung von sekundären Aminen bei der katalytischen Reduktion von Nitrilen und Oximen. Rosenmund[4]) führt als Stütze für seine Vorstellungen folgende von ihm gemachte interessante Beobachtungen an: Primäre Amine wandeln sich beim Be-

[1]) Von dem genannten sekundären Amin entstanden beim Reduzieren in alkoholischer Lösung 70 Proc. und in eisessigsaurer Lösung 40 Proc.

[2]) C. r. **140**, 482 (1905). [3]) B. **52**, 2258 (1924).

[4]) Rosenmund u. Jordan, B. **58**, 51 (1925).

Digitized by Google

handeln mit feinverteiltem Palladium unter Abspaltung von Ammoniak in die entsprechenden sekundären Amine um. Diese Umwandlung erfolgt nach unseren Beobachtungen beim Benzylamin weit rascher als beim β-Phenyläthylamin. Gerade das umgekehrte Verhalten der beiden Amine hätte man beobachten müssen, falls bei der katalytischen Reduktion von Benzonitril bzw. Benzylcyanid das sekundäre Amin vorwiegend oder ausschließlich aus dem primären durch Abspaltung von Ammoniak entsteht. Denn es bildet sich, wie auf S. 125 u. 126 gezeigt wird, bei der Reduktion des ersten Nitrils viel weniger sekundäres Amin als bei der Reduktion des zweiten Nitrils.

Versuchsteil.

(Mitbearbeitet von W. Peschke und W. Dehn [1]).

I. Reaktionsmechanismus bei der Bildung von sekundären Aminen aus primären.

Sekundäre Amine aus Benzylamin und β-Phenyl-äthylamin.

Lösungen von $^1/_{20}$ Mol Benzylamin bzw. β-Phenyl-äthylamin in je 40 ccm 96-proc. Alkohol wurden unter Durchleiten von Wasserstoff bei Anwesenheit von 1 g Palladiummohr 3 Std. zum Sieden erhitzt. Um bei diesen Parallelversuchen gleich wirksamen Katalysator zu verwenden, wurden 2 g Palladiummohr dargestellt und auf die beiden Versuche verteilt.

Bei der Aufarbeitung wurde das Filtrat vom Katalysator eingedunstet und aus dem Rückstand das noch unveränderte primäre Amin im Vakuum abdestilliert. Das im Kolben verbleibende Dibenzylamin bzw. Di[β-phenyläthyl]-amin wurde in Form des in Wasser schwer löslichen Chlorhydrats isoliert. Der Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt lag beim Chlorhydrat des Dibenzylamins bei 256° (korr.) und beim Chlorhydrat des Di[β-phenyläthyl]-amins bei 268° (korr.).

Ausbeute: Das Benzylamin wurde fast quantitativ in

[1]) Seine Mitarbeit beschränkt sich auf die Reduktionsversuche von Thioamiden.

Digitized by Google

das entsprechende sekundäre Amin umgewandelt. An Di-[β-phenyläthyl]-amin wurden nur etwa 10 Proc. erhalten.

Auch bei Verwendung von Eisessig oder Xylol als Lösungsmittel ging Benzylamin unter dem katalytischen Einfluß von Palladiummohr rascher als β-Phenyläthylamin in das entsprechende sekundäre Amin über.

Einwirkung von Palladiummohr auf β-Phenyläthylamin bei Gegenwart von Benzylalkohol.

Eine Lösung von 5 g β-Phenyläthylamin und 5,5 g Benzylalkohol in 70 ccm Xylol wurde unter Durchleiten von Wasserstoff bei Anwesenheit von 1 g Palladiummohr 3 Std. zum Sieden erhitzt. Nach dieser Zeit hatten sich, wie die Aufarbeitung ergab, etwa 25 Proc. des angewandten primären Amins in sekundäre Amine umgewandelt. Von diesen waren, nach der Menge des entwichenen Ammoniaks zu urteilen, nur 6 Proc.[1]) Di-[β-phenyläthyl]-amin. Das Hauptprodukt der Reaktion (etwa 90 Proc.[2]) war N-[β-Phenyläthyl]-benzylamin, das, nach dem Abfiltrieren vom Katalysator, durch Behandeln des Filtrats mit verdünnter Salzsäure in Form des sehr schwer löslichen Chlorhydrats erhalten wurde. Dieses Salz schmolz nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 267°[2]) (korr.).

Pikrat aus Alkohol: Schmelzpunkt 133° (korr.). Ebenso hoch lagen die Schmelzpunkte der beiden entsprechenden Salze, die aus dem Reduktionsprodukt von Benzal-phenyläthylamin (s. den folgenden Versuch) erhalten wurden. — Mischschmelzpunkte: 267° (korr.) bzw. 133° (korr.). Ein dem voranstehenden analoger Versuch wurde unter Durchleiten von Stickstoff durchgeführt. Auch hierbei entstanden neben Di-[β-phenyläthyl]-amin beträchtliche Mengen N-[β-Phenyläthyl]-benzylamin.

Katalytische Reduktion von Benzal-phenyläthylamin.

Eine alkoholische Lösung von Benzal-phenyläthylamin (bereitet aus 3,9 g Benzaldehyd und 4,65 g Phenyläthylamin) wurde unter Verwendung von 2 g Palladiummohr bei 14°

[1]) Die oben angeführten Ausbeuten beziehen sich auf angegriffenes primäres Amin.

[2]) N. A. Shephard u. A. A. Tickner, Am. 38, 381 (1916).

Digitized by Google

und 2 Atm. Überdruck reduziert. Bereits nach 5 Min. war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen.

Das Filtrat vom Katalysator wurde eingedunstet und der Rückstand in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung ergab beim Behandeln mit verdünnter Salzsäure 8,4 g in Wasser schwer lösliches Chlorhydrat des N-[β-Phenyl-äthyl]benzylamins. Schmelzp. 267° (korr.).

Pikrat aus Alkohol: Schmelzp. 133° (korr.).

Die Ausbeute an Chlorhydrat betrug 96 Proc. d. Th.

II. Reaktionsmechanismus bei der Reduktion von Amiden.

Mengenverhältnis von primärem und sekundärem Amin bei der Reduktion von Thiobenzamid und Phenylthioacetamid.

Von den genannten beiden Thioamiden wurden je $^1/_{20}$ Mol in 125 ccm Äther gelöst und die Lösungen nach der von Kindler[1]) gegebenen Vorschrift mittels Aluminiumamalgams unter gleichen Versuchsbedingungen reduziert. Bei der Aufarbeitung wurden erhalten: 85 Proc. Benzylamin und 8 Proc. Dibenzylamin, ferner 26 Proc. β-Phenyläthylamin und 66 Proc. Di-β-phenyläthyl]-amin.

Die Trennung der primären Amine von den sekundären geschah durch fraktionierte Destillation und darauffolgende fraktionierte Kristallisation der Chlorhydrate. Die reinen Chlorhydrate zeigten folgende Schmelzpunkte:

Benzylamin: Schmelzp. 256—258°; Dibenzylamin: Schmelzp. 256°; β-Phenyläthylamin: Schmelzp. 217°; Di-[β-phenyläthyl]-amin: Schmelzpunkt 268°.

Reduktionsgeschwindigkeit beim Thiobenzamid und Phenylthioacetamid.[2])

Die Reduktion obiger Thioamide erfolgte bei 20° mittels Aluminiumsamalgams unter Verwendung von feuchtem Äther als Lösungsmittel. Die Mengenverhältnisse und

---

[1]) A. 431, 211 (1923).

[2]) Ihre Messung erfolgte durch H. Christlieb; siehe seine Ing.-Diss., Hamburg 1927.

Digitized by Google

Reaktionsdauer finden sich in der nachstehenden Tabelle angegeben.

Bei der Aufarbeitung saugte man vom Aluminiumschlamm ab, wusch diesen mehrmals mit Äther aus und dunstete die vereinigten ätherischen Lösungen ein. Der hierbei erhaltene Rückstand wurde in Alkohol gelöst, die Lösungen mittels Salzsäure neutralisiert und das unveränderte Thioamid nach dem Abdunsten des Alkohols in Äther gesammelt. Die ätherische Lösung wurde mit Pottasche getrocknet, eingedunstet und der Rückstand gewogen.

Thioamid	Menge in Mol	Lösungsmittel in ccm	Wasser in ccm	Reaktionsdauer in Min.	Umgesetztes Thioamid in Proc.
Thiobenzamid . .	$^1/_{200}$	90	$^1/_2$	55	84
Phenylthioacetamid	$^1/_{200}$	90	$^1/_2$	55	35
Thiobenzamid . .	$^1/_{200}$	115	$^1/_2$	90	94
Phenylthioacetamid	$^1/_{200}$	115	$^1/_2$	90	41
Thiobenzamid . .	$^1/_{50}$	350	4	145	99
Phenylthioacetamid	$^1/_{50}$	350	4	145	31

Reduktion von β-Phenyl-α-amino-äthanol und β-Phenyläthyliden-imin.

Eine Lösung der beiden obigen Verbindungen erhält man bei der Einwirkung von Phenylacetaldehyd (15 g) auf eine ätherische Lösung von Ammoniak. Jene Lösung wurde unter ständigem Durchleiten von Ammoniak mittels Aluminiumamalgam und Wasser reduziert. — Da der Zweck dieses Versuches lediglich darin bestand, zu beweisen, daß bei der Einwirkung von naszierendem Wasserstoff auf Aminocarbinole und Aldime neben primären Aminen auch die entsprechenden sekundären Amine entstehen, wurde die Umsetzung bereits nach 90 Min. unterbrochen.

Bei der Aufarbeitung schüttelte man das Filtrat vom Aluminiumschlamm mit verdünnter Salzsäure und filtrierte sowohl die ätherische als auch die salzsaure Lösung vom

Digitized by Google

Ungelösten ab. In dem Ungelösten (etwa 2 g) lag das Chlorhydrat vom Di-[β-phenyläthyl]-amin vor. Sein Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt lag bei 268° (korr.).

Beim Eindunsten des salzsauren Filtrates wurde ein Rückstand erhalten, aus dem durch fraktionierte Krystallisation neben β-Phenyläthylamin-chlorhydrat noch kleine Mengen des Chlorhydrats vom entsprechenden sekundären Amin erhalten werden können.

Reduktion des N-Dimethyl-β-phenyl-α-amino-äthanols.

Eine ätherische Lösung obigen Äthanols erhält man bei der Einwirkung von überschüssigem Dimethylamin auf eine ätherische Lösung von frisch destilliertem Phenylacetaldehyd (4,6 g). Die Lösung des Äthanols wurde durch allmählichen Zusatz von 12 g Aluminiumamalgam und 6 ccm Wasser reduziert.

Nach beendeter Reduktion filtrierte man vom Aluminiumschlamm ab, wusch diesen gut mit Äther aus und entzog der ätherischen Lösung mittels Salzsäure das entstandene Amin. Die so behandelte ätherische Lösung ergab nach dem Trocknen mit Natriumsulfat beim Eindunsten 1,5 g Phenylacetaldehyd, der sich aus unangegriffenem Äthanol bei der Einwirkung der Salzsäure gebildet hatte. Aus der salzsauren Lösung des Amins konnten 2,25 g N-Dimethyl-β-phenyläthylamin [Siedep. 204—206°] in der üblichen Weise isoliert werden.

Pikrat: Aus Alkohol gelbe Krystalle vom Schmelzp. 135—138° (korr.).

5,04 mg Subst.: 0,648 ccm N (21°, 773 mm).

$C_{16}H_{18}O_6N_4$ (378,3) Ber. N 14,81 Gef. N 14,88.

Chloroplatinat: Orangefarbene prismatische Krystalle vom Schmelzpunkt 206—208° (korr.) u. Z.

Der angegebene Siedepunkt des Amins und die Schmelzpunkte seiner beiden Salze entsprechen den Angaben, die Decker und Becker[1]) gemacht haben.

[1]) B. 45, 2407 (1912).

Digitized by Google

III. Reaktionsmechanismus bei der Reduktion von Nitrilen.

Nachweis von Schiffscher Base bei der Reduktion von Benzylcyanid.

23,4 g Benzylcyanid (0,2 Mol) wurden unter Zugabe von 25 g Ammoniumacetat in 150 ccm Eisessig gelöst und die Lösung bei 65° und 2,5 Atm. Überdruck unter Verwendung von 3 g Palladiummohr als Katalysator reduziert. Nach 6 Std. waren 92 Proc. der theoretisch notwendigen Wasserstoffmenge aufgenommen. Das Filtrat vom Katalysator wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand mit verdünnter Salzsäure versetzt. Hierbei gingen β-Phenyläthylamin und kleine Mengen des entsprechenden sekundären Amins als Chlorhydrat in Lösung. Der größte Teil des salzsauren Salzes vom sekundären Amin und der Schiffschen Base blieben ungelöst. Die ungelösten Anteile wurden nach dem Abfiltrieren für sich mit Wasser gekocht, wobei das Chlorhydrat des sekundären Amins sich auflöste, während der größte Teil der Schiffschen Base als Öl ungelöst blieb. Die heiße Lösung wurde durch Filtration von Öl getrennt und das Öl in Äther aufgenommen. Der Rückstand der mit Natriumsulfat getrockneten Lösung zeigte, ähnlich wie das zum Vergleich aus Phenylacetaldehyd und β-Phenyläthylamin dargestellte Kondensationsprodukt, bei der Destillation unter vermindertem Druck keinen scharfen Siedepunkt. Die Siedeanteile, die bei einem Druck von 14 mm zwischen 200—240° übergingen, ergaben bei der Hydrierung etwa 60 Proc. Di-[β-phenyläthyl]-amin. Chlorhydrat: Schmelzp. 268°. Damit ist bewiesen, daß in dem Zwischenprodukt die nach Schema II zu erwartende Schiffsche Base (N-[β-Phenyläthyliden]-phenyläthylamin) vorlag.

Reduktion von Benzylcyanid bei An- und Abwesenheit von Säuren.

Um den Einfluß der Anwesenheit von Säuren auf das Verhältnis der Mengen von primärem und sekundärem Amin bei der Reduktion von Benzylcyanid zu studieren, wurde je $^1/_5$ Mol dieses Nitrils unter

Digitized by Google

Verwendung von 3 g Palladiummohr als Katalysator bei etwa 35° und 2,5 Atm. Überdruck unter Benutzung folgender Lösungsmittel reduziert:

1. 100 ccm 96-proc. Alkohol, 75 ccm Wasser und 20 ccm Essigester,
2. 150 ccm Eisessig,
3. 100 ccm Eisessig und 50 ccm einer bei Zimmertemperatur gesättigten Lösung von Chlorwasserstoff in Eisessig.

Bei der Aufarbeitung der Versuche wurde nach dem Abfiltrieren vom Katalysator und nach der Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck der Rückstand mit verdünnter Salzsäure und Äther geschüttelt und die ätherische Lösung wie auch die wäßrige Lösung vom ungelöst gebliebenen Chlorhydrat des Di-[β-phenyläthyl]-amins abfiltriert. Die salzsaure Lösung wurde von der ätherischen, die das unverbrauchte Benzylcyanid enthält, abgetrennt und eingedunstet. Das hierbei erhaltene Gemisch vom Chlorhydrat des β-Phenyläthylamins und des Di-[β-phenyläthyl]-amins wurde durch fraktionierte Krystallisation getrennt. Es wurden folgende auf angegriffenes Material berechnete Ausbeuten erhalten:

	prim. Amin in Proc.	sek. Amin in Proc.
1.	25	70
2.	50	40
3.	96	1

Versuch zur Klärung des Einflusses der Reduktionsgeschwindigkeit auf das Mengenverhältnis von primärem und sekundärem Amin.

Benzonitril und Benzylcyanid wurden unter gleichen Versuchsbedingungen in essigsaurer bzw. alkoholischer Lösung katalytisch reduziert. Die Mengenverhältnisse, Reaktionsdauer und die erzielten Ausbeuten sind im nachstehenden angegeben.

1. $^1/_6$ Mol Nitril wurde in 150 ccm Eisessig gelöst und die Lösung unter Verwendung von 4 g Palladiummohr bei 35° und 2,5 Atm. Überdruck katalytisch reduziert.

	Reduziert nach	Amin in Proc. ber. auf angegriffenes Material	
		prim. Amin	sek. Amin
Benzonitril . .	20 Min. 100 Proc.	99	>1
Benzylcyanid .	420 „ 95 „	50	40

Digitized by Google

2. $^1/_{10}$ Mol Nitril wurde in 150 ccm 96-proc. Alkohol gelöst. Die Lösung wurde unter Verwendung von 2 g Palladiummohr als Katalysator bei 35° und 2 Atm. Überdruck reduziert.

	Reduziert nach	Amin in Proc. ber. auf angegriffenes Material	
		prim. Amin	sek. Amin
Benzonitril . .	180 Min. 70 Proc.	96	4
Benzylcyanid .	180 „ 50 „	17	68

Reduktion von Benzylcyanid bei Gegenwart von Dipropylamin.

Eine Lösung von 23,4 g Benzylcyanid ($^1/_5$ Mol) und 15,1 g Dipropylamin ($^3/_{10}$ Mol, also 50 Proc. Überschuß) in 150 ccm Alkohol wurde unter Verwendung von 3 g Palladiummohr bei 55° und einem Überdruck von 2 Atm. reduziert. Die Reduktion wurde nach 14 Stunden unterbrochen. In dieser Zeit wurden 45 Proc. der theoretisch notwendigen Wasserstoffmenge angenommen. — Das Filtrat vom Katalysator wurde unter vermindertem Druck eingedunstet, der Rückstand in Äther gelöst und die ätherische Lösung mit Salzsäure geschüttelt. Hierbei schieden sich 2,4 g Chlorhydrat vom Di-[β-phenyläthyl]-amin ab: Schmelzp. 268° (korr.). Das salzsaure Filtrat vom obigen Chlorhydrat wurde eingedunstet und aus dem Rückstand das *N-Dipropyl-β-phenyläthylamin* in der üblichen Weise isoliert. Das Amin stellt ein farbloses Öl dar, das bei 254—255° (F. g. i. D.) siedet und ein Pikrat vom Schmelzp. 99—100° (korr.) liefert. — Ebenso hoch lag der Schmelzpunkt des Pikrats vom N-Dipropyl-β-phenyläthylamin, das Kindler[1]) durch elektrochemische Reduktion von N-Dipropyl-phenylacetamid gewonnen hat. Mischschmelzp. 99—100° (korr.).

Auf angegriffenes Material berechnet, hatten sich gebildet: 66 Proc. des genannten tertiären Amins und 24 Proc. des sekundären Amins.

[1]) Arch. 1927, 401.

Digitized by Google

Zur Synthese peptidähnlicher Körper aus Aminozuckern und Aminosäuren I. Glucosamin als Komponente[1]);

von *Alfred Bertho, Fritz Hölder, Werner Meiser* und *Franz Hüther.*

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Bayerischen Akademie der Wissenschaften zu München.]

(Eingelaufen am 1. Dezember 1930.)

Die Amino-2-hexosen *Glucosamin* und *Chondrosamin* sind in beträchtlichem Ausmaß bei der Hydrolyse der sogenannten *Glucoproteide* und verschiedener *einfacher Proteine* erhalten worden. Die Frage, welche speziellen chemischen Bindungsverhältnisse bei der Eingliederung des Aminozuckers in das große Eiweißmolekül obwalten, läßt sich nur in jenen Fällen bis zu einem gewissen Grad beantworten, wo durch partielle Hydrolyse die Abtrennung von aminozuckerhaltigen Komplexen möglich war, deren verhältnismäßig einfache chemische Natur in den Hauptzügen erkannt werden konnte. Die bestcharakterisierten und allgemeiner verbreiteten Komplexe dieser Art sind die von C. Th. Mörner[2]) entdeckte, von O. Schmiedeberg[3]) zuerst untersuchte Chondroitinschwefelsäure und die von P. A. Levene und J. López-Juárez[4]) aufgefundene, weniger gut definierte Mucoitinschwefelsäure, die beide, letztere in stark wechselndem Reinheitsgrad, aus einer Reihe von Mucinen und Mucoiden gewonnen werden können. Sie liefern, wie insbesondere P. A. Levene und seine Mitarbeiter[5]) zeigten, bei der vollständigen Hydrolyse Hexosaminbase (Chondrosamin bzw. Glucosamin), Essig-

[1]) 2. Mitteilung über stickstoffhaltige Zucker. 1. Mitteilung vgl. B. 63, 836 (1930).

[2]) Skandinav. Arch. f. Physiol. I, 210 (1889); H. 20, 357 (1895); 23, 311 (1897).

[3]) A. Pth. 28, 358 (1891); 87, 1 (1920).

[4]) J. of. biol. chem. 25, 511 (1916); 26, 373 (1917); 36, 105 (1919).

[5]) P. A. Levene u. F. B. La Forge, J. of biol. chem. 15, 69 u. 155 (1913); 18, 123, 237 (1914); 20, 95, 433 (1915); 26, 143 (1917); vgl. auch Anm. 4.

Digitized by Google

säure, Glucuronsäure und Schwefelsäure, jedoch keine Aminosäure. Charakteristisch für sie ist das Fehlen reduzierender Zuckergruppen, die Blockierung der Aminogruppen durch Acetyl und die Veresterung einzelner Hydroxyle mit Schwefelsäure. Andererseits konnte man bei vorsichtiger Hydrolyse oder enzymatischer Verdauung aus Albuminen oder Globulinen ebenso wie aus einigen den Glucoproteiden zuzurechnenden Substanzen andersartige Komplexe isolieren, die schwefelfrei und in gewissen Fällen sicher ausschließlich aus Zuckern und Aminozuckern zusammengesetzt sind. In ihrer chemischen Natur am weitesten aufgeklärt sind die nur aus Mannose und Glucosamin bestehenden, alkalische Kupferlösung nicht reduzierenden Komplexe, wie sie zuerst einerseits von S. Fränkel und C. Jellinek[1]) und später insbesondere von P. A. Levene und T. Mori[2]) aus Eieralbumin bzw. dem darin enthaltenen Ovomucoid sowie andererseits von C. Rimington[3]) aus Serumalbumin und -globulin durch Hydrolyse mit Baryt oder durch Trypsinverdauung isoliert wurden. In diesen Fällen, ausgenommen den ersten, so verschieden sie sich auch sonst darstellen, sind die Aminogruppen des Glucosaminanteils unbesetzt und nach van Slyke nachweisbar. Diese Tatsachen, die erst bekannt wurden, als die nachfolgende Arbeit schon längere Zeit betrieben worden war, erscheinen uns bedeutungsvoll und haben uns in unseren nachfolgend ausgeführten Absichten bestärkt. Sie geben nämlich die ersten durch das Experiment ermittelten Hinweise dafür, daß sich der Aminozucker bzw. der ihn enthaltende Komplex in grundsätzlich ähnlicher Weise als Baustein des Eiweißmoleküls betätigen könnte wie die einfache Aminosäure.

Eine derartige Auffassung bestand schon länger. Die typische Zuckerkomponente der Eiweißkörper, Glucosamin, „nimmt" nach E. Abderhalden[4]) „zwischen Aminosäuren und Kohlehydraten eine Zwischenstellung ein und ist im Protein höchstwahrscheinlich ebenso gebunden wie die anderen Aminosäuren".

[1]) Bio. Z. 185, 392 (1927).

[2]) Biol. Chem. 84, 49 (1929). Derselbe u. A. Rothen, 84, 63 (1929). Vgl. auch Yutaka Komori, The Journ. of Biochem. VI, 1 (1926).

[3]) Bio. J. 23, 430 (1929).

[4]) Handbuch der biol. Arbeitsmethoden 8, 535 (1922).

Digitized by Google

Eine *zweite* Möglichkeit, die in entsprechender Form auch für Oxyaminosäuren diskutiert werden kann, ergibt sich durch die gleichartige Besetzung der Zuckerhydroxyle durch Aminoacyle bzw. Peptidketten und zwar mit Ausnahme des glucosidischen, denn das fehlende Reduktionsvermögen der erwähnten Substanzen beweist die Abwesenheit glucosidischer Hydroxyle.

Ein *drittes* für die Zuckerkomponente spezifisches Aufbauprinzip ist schließlich abseits der obigen Annahmen in der hochbedeutsamen Kondensation von reduzierenden Zuckergruppen mit der freien oder monosubstituierten Aminogruppe zu erblicken, sei es unter Glucosidbildung (aldehyd-ammoniakartige Verknüpfung) oder, soweit freie Aminogruppen und die Zuckerkomponenten in der Aldehydform beteiligt sind, unter Bildung Schiffscher Basen. Verbindungen dieser beiden Typen sind synthetisiert worden.[1]) Es sind Derivate der Amino-1-hexoside und -pentoside bzw. -Körper, die sich von deren tautomeren Iminformen ableiten. In die gleiche Linie sind die Vorgänge in den Gleichgewichten zwischen Aminosäuren und Zuckern[2]) und bei der Zucker–Eiweiß-Kondensation zu setzen[3]), die in den letzten Jahren zahlreiche Bearbeiter gefunden haben.

Eine Klärung der Frage, inwieweit Carbonamidbindungen bei der Eingliederung der Aminozucker in das Eiweißmolekül überhaupt eine Rolle spielen, wird man in erster Linie durch das Studium der *enzymatischen Hydrolyse* einfachsten *synthetischen Materials* erreichen können, in ähnlicher Weise, wie es bisher durch das Studium der Peptidspaltung vermittels tierischer oder pflanzlicher proteolytischer Enzyme von verschiedener Seite geschah.

Wir haben uns zur Aufgabe gemacht, derartige den Peptiden ähnliche Verbindungen, in denen Aminozucker, mit Aminosäuren durch Carbonamidbindung vereinigt sind, und die man zweckmäßig als „Glucopeptide" bezeichnen wird, zu synthetisieren. Als Zuckerkomponente haben wir

[1]) Vgl. z. B. Schiff, A. **154**, 30 (1870); Sorokin, J. pr. [2], **37**, 291 (1888); Marchlewski, J. pr. [2], **50**, 95 (1894); W. v. Müller u. J. Plöchl, B. **27**, 1285 (1894); J. C. Irvine u. R. Gilmour, Soc. **93**, 1429 (1908); **95**, 1545 (1909); ders. u. D. Mc. Nicoll, Soc. **97**, 1449 (1910); ders. u. A. Hynd, Soc. **99**, 161 (1911); M. Amadori, C. 1929 I, 2409, II, 32.

[2]) Vgl. z. B. H. v. Euler u. E. Brunius, A. **467**, 201 (1928); C. Neuberg und M. Kobel, Bio. Z. **200**, 459 (1928).

[3]) H. Pringsheim u. M. Winter, B. **60**, 278 (1927); S. P. L. Soerensen u. L. Lorber, B. **60**, 999 (1927).

Digitized by Google

zunächst das leicht zugängliche Glucosamin gewählt[1]), in dessen Aminogruppe Aminoacyle bzw. kurze Peptidketten eingeführt werden sollten. An Methoden standen uns die bei der Peptidsynthese bewährten zur Verfügung.

J. C. Irvine und A. Hynd[2]) und gleichzeitig Ch. Weizmann und A. Hopwood[3]) haben vor längerer Zeit ähnliches angestrebt. Jene hatten Glucoside des Glucosamins synthetisiert, die einen Betainring enthalten (Ia) und dementsprechend ein vollkommen abweichendes Verhalten von den normalen Glucosiden bei der Säurehydrolyse zeigen. Sie sind bemerkenswert beständig gegen Salzsäure. Die Hydrolyse ihrer Acylderivate in 2,5-proc. Säure führt nur zur Abspaltung der Acyle. Da man eine ähnliche Resistenz gegenüber hydrolysierenden Agentien bei den Mucinen wiederfindet, bei denen 2,5-proc. Salzsäure ebenfalls keine reduzierenden Zuckergruppen freilegt, brachten Irvine und Hynd für manche Glucoproteide in Analogie zu ihren synthetischen acylierten Glucosaminglucosiden eine betainartige Formulierung in Vorschlag, nach der die Wasserstoffatome der Zuckerhydroxyle durch Aminoacyle bzw. kurze Polypeptidketten, die Wasserstoffatome des Betainstickstoffs, in gleicher Weise und durch die glucosidische Gruppe ersetzt wären. Derartige Körper würden bei der Hydrolyse mit verdünnter Salzsäure oder mit Alkali nur die Aminosäuren liefern, ohne daß die glucosidische Gruppe verändert würde. Auch stünden die analytischen Daten der Mucine und die Menge ihrer Spaltprodukte mit derartigen Formulierungen in Einklang. Dieser Analogieschluß verliert aber in dieser Form an Wert, nachdem J. C. Irvine und J. C. Earl[4]) gezeigt hatten, daß nur für das freie Methylglucosamin, jedoch nicht für sein Triacetylderivat die Betainformel

---

[1]) Darstellung aus Hummerschalen nach C. Neuberg, Bio. 43, 501 (1912); J. C. Irvine, Chem. Soc. 99, 256 (1911); Darstellung aus Pilzmehl, E. Scholl, M. 29, 1023 (1908).

[2]) Chem. Soc. 103, 41 (1913).

[3]) Chem. Soc. Proc. 28, 261 (1912); Proc. Royal Soc, London, A. 88, 455 (1913).

[4]) Chem. Soc. 121, 2378 (1922).

Digitized by Google

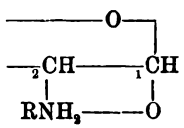
wahrscheinlich ist. Entgegen der damaligen Mitteilung Irvines und Hynds ist keine weitere den Gegenstand betreffende Veröffentlichung erfolgt.

C. Rimington[1]) hat für seinen eingangs erwähnten Zuckerkomplex, den er als Disaccharid anspricht, die Formulierung als Glucosamino-mannose mit betainartiger Atomanordnung (Ib), wie sie Irvine und Hynd beim Methylglucosid des Glucosamins (Ia) annehmen, als möglich diskutiert. Hierfür spricht vor allem die langsame Stickstoffbildung bei der van Slyke-Bestimmung (unter Verwendung schwacher Säuren), die für die in den Betainring eingegliederte Aminogruppe typisch zu sein scheint und die in gleicher Weise im Gegensatz zu seinen mineralsauren Salzen am freien Glucosamin beobachtet wird.[2]) Die Möglichkeit, daß daher dem freien Glucosamin eine betainartige Struktur (Ic) zugeschrieben werden muß, haben bereits Irvine und Hynd[3]) unter anderem wegen des Fehlens der Mutarotation beim freien Glucosamin zur Diskussion gestellt. Ebenso hat dann P. Karrer[4]) in allerjüngster Zeit eine derartige Formulierung als den zur Zeit besten Ausdruck des chemischen Verhaltens beim Chitosan (Id), dem dem Chitin am nächsten stehenden Abbauprodukte, gefordert. So sehr wir jedoch einerseits eine betainartige Struktur für das Rimingtonsche Disaccharid (Ib), das Methylglucosid des Glucosamins (Ia) und das Chitosan (Id), die sämtlich alkalische Kupferlösung nicht reduzieren, zu befürworten vermögen, zumal sie im zweiten Fall durch Abspaltung von Methylamin bei der Hydrolyse bewiesen ist[3]), halten wir andererseits ebensosehr eine derartige Annahme für das freie Glucosamin (Ic) trotz der erwähnten Abnormitäten für gewagt. Diese Verbindung reduziert Fehling-Lösung spielend, und es wäre dann nicht einzusehen, warum diese Eigenschaft, die doch von der Rückbildung des glucosidischen Hydroxyls abhängig ist, und die in allen Fällen

[1]) Bio. J. **23**, 439 (1929).
[2]) A. Hynd u. M. G. Macfarlane, Bio. J. **20**, 1264 (1926).
[3]) Chem. Soc. **101**, 1136 (1912). [4]) Helv. XIII, **11**, 1105 (1930).

Digitized by Google

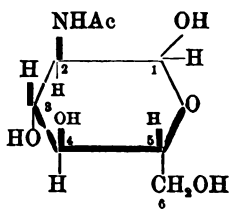
generell verlangt werden müßte, bei jenen drei Körpern fehlt. Viel eher halten wir es auf Grund unserer eigenen Beobachtungen an N-aminoacylierten Glucosaminen (vgl. S. 140) für wahrscheinlich, daß beim freien Glucosamin und manchen seiner N-acylierten Derivaten[1]), die sämtlich reduzieren und bis zu einem gewissen Grad eben jene Abnormitäten aufweisen, das glucosidische Hydroxyl in seiner normalen Betätigung infolge der Nachbarschaft der freien oder substituierten Aminogruppe ganz oder teilweise gehemmt wird. Während es also in jenen Fällen unter Verschiebung des Aglycons zur Ausbildung einer ionogenen Valenz kommt, eben zur Betainbildung, sind in diesen wahrscheinlich statische Kräfte zwischen Hydroxyl- und Aminogruppen wirksam, die diese beiden schwach polaren Gruppen in konstantem Abstand halten. Damit ist optische Umkehr am C_1 (Mutarotation) unmöglich.



I

Ia R = CH_3 Ib R = Mannoserest

Ic R = H Id R = Glucosaminrest



II

Weizmann und Hopwood andererseits haben in zweijähriger Arbeit unter Erhaltung der reduzierenden Zuckergruppe zunächst drei N-Bromacylglucosamine synthetisiert, die sie der Umsetzung mit wäßrigem Ammoniak unterwarfen. Nach ihren Versuchsergebnissen erfolgt dabei nicht nur Austausch des Halogens gegen die Aminogruppe, sondern eine weitergehende Anhydrisierung unter Austritt von 1 Molekül Wasser zu Produkten, deren Konstitution von den beiden Autoren offengelassen wird (vgl. unten). Auch von ihrer Seite ist eine Fortsetzung der Untersuchungen zwar an-

[1]) Für Acetyl-N-glucosamin ist keine Mutarotation beschrieben R. Breuer, B. 31, 2198 (1898); S. Fränkel und A. Kelly, M. 23, 125 (1902). Die auf S. 142 ff. beschriebenen Halogenacyl-N-glucosamine zeigen jedoch Mutarotation.

Digitized by Google

gekündigt worden, eine weitere Veröffentlichung jedoch nicht erfolgt.

In den ersten Monaten unserer eigenen vor drei Jahren begonnenen Untersuchungen, waren uns die beiden Arbeiten von Weizmann und Hopwood leider entgangen. Wir haben damit begonnen, Halogenacylreste in die Aminogruppe des Glucosamins[1]) einzuführen und gelangten, da die Aminogruppe gegenüber den Hydroxylgruppen bevorzugt reagiert, ähnlich wie man dies auch an Oxyamino-Säuren beobachtet[2]), ohne große Schwierigkeit und in guter Ausbeute zu *Brompropionyl-N-glucosamin* (II, Ac = $CO.CHBr.CH_3$) und *Bromisocapronyl-N-glucosamin*, während die Gewinnung des *Chloracetyl-N-glucosamins*, das von Weizmann und Hopwood nicht beschrieben wurde, sich wesentlich schwieriger gestaltete. Diesen am häufigsten benutzten Weg E. Fischers[3]) zur Peptidsynthese sind auch Weizmann und Hopwood gegangen. Wir konnten ihre Befunde über Brompropionyl- und Bromisocapronyl-N-glucosamin bestätigen und auf Grund der von uns ermittelten *optischen* Daten ergänzen. Bemerkenswert ist an diesen Verbindungen, daß sie, wie wir im Einklang mit jenen Autoren feststellten, leicht alkalische Kupferlösung und ammoniakalische Silberlösung reduzieren, womit sich einwandfrei reduzierende Zuckergruppen manifestieren, andererseits aber unter keinen Umständen mit Aldehydreagentien, Phenylhydrazin und Semicarbohydrazid reagieren. Da sie jedoch eindeutig beträchtliche Mutarotation zeigen — für das einfache, schon lange bekannte Acetyl-N-glucosamin ist allerdings eine solche nicht beschrieben — steht nichts im Wege, diesen Glucosaminderivaten die Acetalzuckerformel zuzuerteilen. Die mangelnde Reaktionsfähigkeit gegenüber Ketoreagentien muß demnach durch einen sterischen Faktor bedingt sein und nicht auf einer betainartigen Atomanordnung beruhen, die hier wegen der sauren Reste an und für sich unwahrscheinlich ist (vgl. S. 131).

[1]) Dessen Darstellung vgl. Breuer, B. **31**, 2193 (1898).

[2]) E. Fischer, B. **37**, 2686 (1904); **40**, 3704 (1907); derselbe u. W. F. Kölker, A. **340**, 180 (1905); derselbe u. H. Roesner, A. **375**, 199 (1910).

[3]) B. **36**, 2982 (1903); **37**, 2486 (1904).

Digitized by Google

Weizmann und Hopwood haben den Austausch des Broms gegen die Aminogruppe bei Brompropionyl- und Bromisocapronylglucosamin dadurch bewerkstelligt, daß sie die Bromacylkörper mit konz. *wäßrigem* Ammoniak bei Zimmertemperatur 5 Tage schüttelten. Bei der Aufarbeitung erhielten sie jeweils *eine* Verbindung, die halogenfrei war, weder mit Phenylhydrazin noch mit Semicarbohydrazid reagierte und Fehlingsche Lösung ebenso wie ammoniakalische Silberlösung nur außerordentlich wenig nach langem Kochen reduzierte. Ihre Zusammensetzung entspricht nach jenen Autoren nicht derjenigen der erwarteten Aminoacylglucosamine, sondern jener von Anhydriden dieser Körper, da sie angeblich *ein* Molekül Wasser weniger enthalten sollen. Als wir Brompropionylglucosamin mit überschüssigem konz. *methylalkoholischem* Ammoniak 5 Tage lang im Eisschrank stehen ließen, erfolgte keine Umsetzung. Ein gleichartiger Versuch von 3 Monaten Dauer führte zu zwei halogenfreien Produkten. Das zuerst anfallende, in der Hauptsache entstehende, erwies sich als identisch mit dem von Weizmann und Hopwood als *Alanylglucosamin-anhydrid* beschriebenen von der angeblichen Zusammensetzung $C_9H_{16}O_5N_2$ vom Zersetzungspunkt 269—272°, während aus der Mutterlauge in geringer Menge ein *Körper vom Schmelzpunkt 199°* isoliert werden konnte, der ebenfalls Fehlinglösung nur außerordentlich schwer und in sehr geringem Maße reduzierte. Die Bildung dieses Körpers ist bei intensiveren Reaktionsbedingungen bevorzugt. Daher entsteht er neben dem ersten als Hauptprodukt, wenn man die Umsetzung mit *methylalkoholischem* Ammoniak während 6 Stunden bei etwa 60° in der Bombe vornimmt und ausschließlich, wenn die Umsetzung bei 100° bewerkstelligt wird. Seine Zusammensetzung ergibt sich zu $C_9H_{14}O_4N_2$. Er besitzt also zwei Moleküle Wasser weniger als das offene Glucopeptid. Andererseits liefert Brompropionylglucosamin bei 3monatigem Stehen im Eisschrank mit konz. *wäßrigem* Ammoniak ebenso wie unter den von Weizmann und Hopwood angewandten Bedingungen neben geringen Mengen des Dianhydrids das von diesen ausschließlich beschriebene Anhydrid.

Digitized by Google

Die Konstitution dieser beiden Verbindungen haben wir aufgeklärt. Für den Anhydrisierungsvorgang kommen grundsätzlich zwei Möglichkeiten in Betracht: 1. Wasseraustritt zwischen der glucosidischen Hydroxylgruppe oder einer der übrigen drei Hydroxylgruppen des Zuckers und der Aminogruppe des Aminoacylrestes, 2. eine Anhydridbildung, bei der ausschließlich die Hydroxylgruppen des Glucosaminanteils beteiligt sind. Für die Anhydride der Aminoacyl-glucosamine geben Weizmann und Hopwood[1]) der letzteren Annahme den Vorzug in Analogie zu untereinander durchaus wesensverschiedenen Umsetzungen von Glucose und Glucosederivaten mit Ammoniak und Alkali[2]), ein Schluß, der auch damals schon — wie wir glauben — nur teilweise berechtigt war. Die weitere Diskussion dieser Annahme für die O-reichere Verbindung erübrigt sich aus folgenden Gründen. Die Substanz ist auf Grund wiederholter Analysen um 2 Wasserstoffatome ärmer als der Formel $C_9H_{16}O_5N_2$ entspricht. Sie hat die Zusammensetzung $C_9H_{14}O_5N_2$ und besitzt, wie eine Molekulargewichtsbestimmung nach der kryoskopischen Methode in Acetamid ergab, das einfache Molekulargewicht. Sie reduziert nur bei sehr langem Kochen in geringem Maße alkalische Kupferlösung, enthält also keine freie, reduzierende Zuckergruppe. Im van Slyke-Apparat entbindet sie keinen Stickstoff. Da in ihr auch keine Kohlenstoff-Doppelbindung nachzuweisen ist, ergibt sich der Schluß, daß die Wasserabspaltung zwischen NH_2 und OH am C_1 vor sich gegangen ist. Aus dem primären Produkt III muß dann durch Dehydrierung das Anhydrid $C_9H_{14}O_5N_2$ mit der Konstitution IV hervorgegangen sein. Es ist als *Dehydroderivat des Alanyl-glucosaminanhydrids* oder als *2-Tetraoxybutyl-5-methyl-6-oxo-pyrazin-dihydrid (5,6)* zu bezeichnen. Wasserstoffverlust, zumal unter dem Einfluß von alkoholischem Ammoniak an partiell hydrierten Pyrazin-

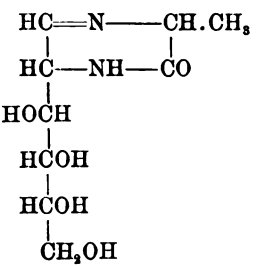
[1]) Proc. Roy. Soc. London A. 88, 461 (1913).

[2]) J. C. Irvine, R. F. Thompson u. C. S. Garrett, Soc. 103, 238 (1913); E. Fischer u. K. Zach, B. 45, 456, 2068 (1912); vgl. auch H. Ohle, L. v. Vargha u. H. Erlbach, B. 61, 1211 (1928); P. A. Levene, Bio. Z. 124, 37 (1921).

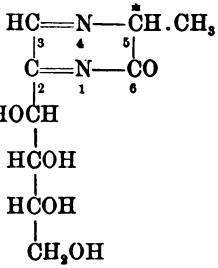
Digitized by Google

ringen, ist eine seit langem bekannte, wiederholt beobachtete Erscheinung. Das aus Fructose und methylalkoholischem Ammoniak bzw. aus Glucosamin als freiwilliges Umwandlungsprodukt entstehende 2,5-Bis-(tetraoxybutyl)-pyrazin[1]) (Fructosazin) kommt unter ähnlichen Erscheinungen zustande, ebenso die Bildung des 2,6-Diphenylpyrazins[2]) aus Diphenacylamin und alkoholischem Ammoniak. Auch hier konnten die um 2 H-Atome reicheren, hydrierten Pyrazine nicht gefaßt werden. Besondere Anzeichen, daß die Substanz in der tautomeren Form als Oxy-pyrazin zu formulieren ist, haben wir nicht gefunden, doch ist eine derartige Tautomerisierung wegen der Ausbildung des Pyrazingefüges möglich. Die Bindungsverhältnisse sind ähnlich wie bei den Osazonen. Die noch mögliche Formel V scheint uns die stabilen Eigenschaften des Stoffes, vor allem aber auch seine Entstehungsweise, weniger gut zum Ausdruck zu bringen als IV.

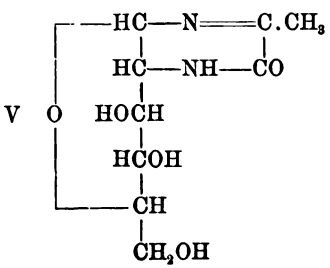
III



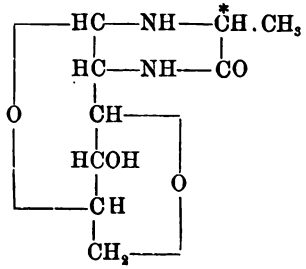
IV



V



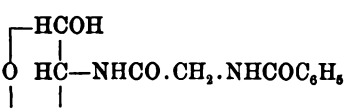
VI



[1]) Lobry de Bruyn, R. 18, 72, 82 (1899); K. Stolte, B. Ph. P. 11, 19 (1908); Bio. Z. 12, 499 (1908).

[2]) Vgl. Meyer-Jacobson, Bd. II, Teil 3, S. 1369.

Digitized by Google



VII

Das von uns als neues Reaktionsprodukt erhaltene, gegenüber dem offenen Glucopeptid um zwei Moleküle Wasser ärmere *anhydrisierte Alanyl-glucosamin* $C_9H_{14}O_4N_2$ besitzt ebenfalls kein Reduktionsvermögen und keine freie Aminogruppe, denn unter den gewöhnlichen Bedingungen der van Slyke-Bestimmung wird keine wesentliche Stickstoffentwicklung erzielt. Sein Molekulargewicht entspricht, wie eine Bestimmung in Eisessig ergab, der einfachen Formel. Das Fehlen des Reduktionsvermögens und der freien Aminogruppe führt zur naheliegenden Annahme eines heterocyclischen Sechsrings. Bei der Abspaltung eines weiteren Moleküls Wasser muß es zur Ausbildung einer Sauerstoffbrücke oder einer Doppelbindung am Glucoseanteil C_3 bis C_6 gekommen sein, denn eine Wasserabspaltung am Heterocyclus selbst ist nicht möglich. In Analogie zur 3,6-Anhydroglucose E. Fischers[1]) erscheint eine Wasserabspaltung an den Hydroxylen des C_3 und des C_6 unter Ausbildung einer Sauerstoffbrücke am wahrscheinlichsten. Weil die Verbindung keine C=C-Doppelbindung besitzt, kann es nicht zutreffen, daß unter der Wirkung des starken Ammoniaks ein Glucoseen-5,6-Derivat entstanden ist.[2]) Die beiden Körper $C_9H_{14}O_5N_2$ und $C_9H_{14}O_4N_2$ konnten nicht ineinander übergeführt werden, waren also in der Reaktion unabhängig voneinander entstanden. Das Dehydro-Alanylglucosaminanhydrid blieb beim *Erhitzen* mit methylalkoholischem Ammoniak unverändert. Das Dianhydrid andererseits gab bei Behandlung mit Salzsäure nicht die gut faßbare, schwerer lösliche Verbindung $C_9H_{14}O_5N_2$. Das verschiedene Ergebnis der van Slyke-Bestimmungen in beiden Fällen bei *sehr langer* Versuchsdauer führte zur Klarstellung der Verhältnisse. Es zeigte sich, daß aus dem

[1]) E. Fischer u. K. Zach, B. 45, 456, 2068 (1912); H. Ohle, L. v. Vargha u. H. Erlbach, B. 61, 1211 (1928).

[2]) Vgl. hierzu H. Ohle u. L. v. Vargha, B. 62, 2427 (1929).

Digitized by Google

Dianhydrid unter der Einwirkung der salpetrigen Säure langsam Stickstoffentwicklung eintrat. Nach 7 Stunden waren 40—50 Proc. des erwarteten Stickstoffs entstanden. Ein Teil des Materials wird wahrscheinlich oxydativ weiter verändert, denn die Stickstoffentwicklung kam nach dieser Zeit nahezu zum Stillstand. Diese Tatsachen stehen nur mit einer *glucosidischen* Bindung und *freiem Iminwasserstoff* in Einklang. Der Rückstand aus der van Slyke-Bestimmung, der reduzierenden Zucker enthalten mußte, wies tatsächlich nach dem Entfernen des Eisessigs und Übersättigen mit Alkali kräftiges *Reduktionsvermögen* gegenüber Fehling-Lösung auf.[1]) Somit ergibt sich unter Beibehaltung der Sauerstoffbrücke von C_3 nach C_6 für das Dianhydrid ein Formelbild gemäß VI.[2]) Wegen dieser tatsächlichen, aber geringen Reaktionsfähigkeit bei der van Slyke-Bestimmung, die nur bei glucosidischer Verbindung der Aminogruppe möglich ist, sind alle anderen Möglichkeiten, nämlich diejenigen, daß die Aminogruppe nicht mit dem glucosidischen, sondern mit den übrigen Hydroxylen reagiert hätte, auszuschließen. In diesen Fällen müßte überdies wegen des mangelnden Reduktionsvermögens die Substanz noch zwei von C_1 ausgehende Sauerstoffbrücken enthalten (vgl. Lävoglucosan), was zu einem sterisch kaum möglichen System von drei Ringen führt.

Über die Gründe, die zur Bildung der beiden Körper führen, lassen sich nur Vermutungen anstellen. Im ersten Fall ist der primäre Vorgang beim Ringschluß offenbar die Bildung des Imins des Brompropionylglucosamins[3]), während im zweiten Fall, also unter energischeren Bedingungen, zunächst der Austausch des Halogens durch die Aminogruppe bevorzugt einzutreten scheint, worauf dann die Glucosidifizierung erfolgt.

Da offensichtlich nach den bisher benutzten Verfahren der Pep-

[1]) Vgl. P. Karrer, Helv. 7, 1041 (1924).

[2]) Formuliert man den Lactolring furoid, so wäre außer der Sauerstoffbrücke von C_3 nach C_6 eine solche von C_5 nach C_6 möglich. Die entsprechenden Bindungsverhältnisse zeigen zwei Monoacetonanhydroglucosen. H. Ohle, L. v. Vargha und H. Erlbach, B. 61, 1211 (1928) und H. Ohle und L. v. Vargha, B. 62, 2435 (1929).

[3]) Vgl. Lobry de Bruyn, B. 28, 3082 (1895); J. C. Irvine, R. F. Thompson u. C. S. Garrett, Soc. 103, 243 (1913).

Digitized by Google

tidsynthese eine Bildung offener Ketten, wie wir sie anstrebten, nicht möglich erschien, andererseits eine Aufspaltung an der Kondensationsstelle bei gleichzeitiger Schonung der Peptidbildung nicht bewerkstelligt werden konnte, sind wir dazu übergegangen, die Einwirkung salzsaurer Aminosäurechloride, des *salzsauren Glycylchlorids* und des *salzsauren Alanylchlorids*, auf *freies Glucosamin* zu studieren, und zwar unter ähnlichen Bedingungen wie sie E. Fischer[1]) bei seinen Peptidsynthesen gewählt hat. Diese Versuche führten bisher noch nicht zum gewünschten Ziel. Ebenso gelang es unter keinen Umständen, *freies Glucosamin* mit *Bromisocapronylglycylchlorid*[2]) oder mit *Bromisocapronyltriglycylchlorid*[3]) in Reaktion zu bringen. Wir hofften in diesen Fällen nach Austausch des Halogens gegen die Aminogruppe eine Kondensation wegen der längeren Kette vermeiden zu können.

Nach diesen Mißerfolgen wählten wir einen Umweg. Wir synthetisierten von Brompropionylglucosamin und Bromisocapronylglucosamin ausgehend, die in den Hydroxylen *benzoylierten Derivate* dieser Körper, die in guter Ausbeute zu erhalten sind. Durch Umsetzung mit methylalkoholischem *Ammoniak* sollte aus ihnen im gleichen Ansatz zunächst der Austausch des Halogens gegen die Aminogruppe und darauffolgend bei Erhaltung der offenen Peptidkette die zweifellos schwieriger eintretende Abspaltung der Benzoylreste erzielt werden. Man hätte so zu den Aldehydammoniak- bzw. Iminverbindungen der beiden Aminoacylglucosamine kommen müssen.[4]) Die Versuche führten nicht zum Ziel. Auch die beiden beschriebenen Alaninglucosamin-anhydride, deren Bildung wir ja in diesem Fall vermeiden wollten, waren auch nicht spurenweise entstanden. Unter der Wirkung des starken Ammoniaks wird offenbar die Zuckerkomponente bei der Verseifung weitgehend verändert.

Gelegentlich der Darstellung des Brompropionyl-N-glucosamintetrabenzoats begegneten wir in beträchtlichem Ausmaß einem zweiten halogenfreien tetrabenzoylierten Produkt, in dem unter der Wirkung des starken Alkalis das Brom unter Bildung einer Hydroxylgruppe eliminiert war, die nicht weiter benzoyliert wurde.

Zu Vergleichszwecken haben wir auch das Glucosamin durchbenzoyliert und erhielten in genügender Übereinstimmung mit P. A. Levene[5]) ein *Pentabenzoat des Glucosamins* vom Drehwert $[\alpha]_D^{18} = +43{,}83$ bis $+ 43{,}91^0$.

Jedoch sollte wenigstens der bloße Austausch des Halogens gegen

[1]) B. **38**, 605, 2914 (1905).

[2]) E. Fischer, Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine 1899—1906, S. 377.

[3]) E. Fischer, a. a. O., S. 553.

[4]) Lobry de Bruyn, B. 28, 3082 (1895); J. C. Irvine, R. F. Thompson u. C. S. Garrett, Soc. **103**, 243 (1913).

[5]) Journ. of biol. Chem. **26**, 155 (1916).

Digitized by Google

eine substituierte Aminogruppe möglich sein.[1]) *Primäre* und *sekundäre Aminbasen*, Methyl-, Benzyl-, Dimethyl- und Diäthylamin reagierten in indifferenten Medien wie Benzol, ebenso in Methyl- oder Äthylalkohol mit dem Halogen unserer *benzoylierten* Halogenacyl-N-glucosamine auch bei mehrtägiger Einwirkungsdauer nur vereinzelt (bei Benzylamin) und dann nur in sehr geringem Umfang.

Wir haben schließlich nach der Methode von Th. Curtius[2]) mit Hilfe der *benzoylierten Aminosäureazide in der Aminogruppe benzoylierte Aminoacyl-N-glucosamine* synthetisieren können, wobei uns wieder die bevorzugte Reaktionsfähigkeit der Aminogruppe (vgl. oben) zu Hilfe kam. Damit ist unsere Absicht, offene Peptidketten zu synthetisieren, im Prinzip verwirklicht. So entsteht bei der Einwirkung von *Hippurazid*[3]) auf Glucosaminchlorhydrat in 2 n-Lauge das *Benzoyl-glycyl-N-glucosamin*, aus racemischem *Benzoyl-alaninazid*[4]) und Glucosamin ein Gemisch zweier stereoisomerer *Benzoyl-alanyl-N-glucosamine*, die, da sie nicht im Antipodenverhältnis stehen, durch Krystallisation zu trennen sein müssen.

Eigenartigerweise ließ sich bei der Einwirkung von *p-Bromhippurazid*[5]) auf salzsaures Glucosamin, die wesentlich bessere Ausbeuten als in den obigen Fällen ergibt, kein einheitlicher Körper abscheiden. Den Analysen zufolge entstand hier in der Hauptsache ein nicht zu trennendes und nicht krystallisierbares, jedoch reduzierendes Gemisch von acylierten Derivaten mit durchschnittlich etwa zwei Acylen.

Benzoylglycyl-N-glucosamin und *Benzoylalanyl-N-glucosamin* besitzen ausgesprochenes *Reduktionsvermögen* gegenüber Fehlingscher Lösung. Ihre reduzierende Gruppe ist also unbesetzt. Sie ähneln im Verhalten den beiden eingehender beschriebenen Halogenacylglucosaminen insofern, als sie mit Phenylhydrazin ebenfalls nicht reagieren; jedoch fehlt ihnen die dort beobachtete Mutarotation. Die Gründe für dieses Verhalten haben wir bereits auf S. 132 diskutiert.

Da es bisher noch keine Methode gibt, die gestattet, unter Erhaltung der Peptidbindung Benzoyl aus der Amino-

---

[1]) Vgl. Houben-Weyl, Bd. 4, 531 (1924).
[2]) B. 35, 3226 (1902); J. pr. 70 [II], 73 (1904).
[3]) J. pr. 52 [II], 252 (1895).
[4]) J. pr. 70 [II], 145 (1904).
[5]) J. pr. 89 [II], 502 (1914).

Digitized by Google

gruppe abzuspalten[1]), dürften in den obigen, besonders heiklen Fällen dahinzielende Bemühungen erfolglos sein. In unseren weiteren Untersuchungen werden wir Acyle wählen müssen, für die es Methoden zur Eliminierung aus der Aminogruppe gibt und daher einerseits Versuche mit *Acetylaminosäureaziden*[2]) und mit *Toluolsulfoaminosäureaziden*[3]) anstellen. Andererseits sollen *glucosidische Verbindungen des Glucosamins* beider Typen und *Chondrosamin*, Amino-2-galaktose, an Stelle von Glucosamin benutzt werden.

Die besprochenen Verbindungen sind zweifellos dann optisch nicht einheitlich, wenn durch die Verwendung von racemischen Säurehalogeniden bzw. Säureaziden theoretisch die Entstehung von zwei epimeren Glucosaminderivaten gegeben ist, die sich in ihren Eigenschaften, vom Drehwert abgesehen, nicht sehr unterscheiden dürften. Hierbei ist die sterische Wandlungsfähigkeit des C_1 (α- und β-Formen) außer acht gelassen. Es ist nach den sonstigen Erfahrungen anzunehmen, daß am C_1 eine Konfiguration bevorzugt ist. Andererseits muß theoretisch bereits bei der Acylierung der Aminogruppe des Glucosamins in den erwähnten Fällen eine sterische Auswahl und damit bevorzugte Entstehung einer Form stattfinden, wobei die schließliche mehrmalige Umkrystallisation in einer für die Entstehung eines optisch einheitlichen Produktes günstigen oder ungünstigen Weise — je nach den Mengen und den Löslichkeiten der beiden Epimeren — beitragen kann. Bei den Benzoylkörpern wird außerdem durch die Benzoylierung eine Auslese erzielt. Es ließ sich denn auch tatsächlich beim Brompropionyl-N-glucosamin und seinem Tetrabenzoat zeigen, daß durch wiederholtes Umkrystallisieren in beiden Fällen von den beiden Formen die stärker rechtsdrehende Form angereichert wird (vgl. Versuchsteil). Die optisch einheitlichen Verbindungen haben wir jedoch in keinem Falle isoliert. Wegen ihrer Mutarotation nach abwärts läßt sich von den Bromacyl-Derivaten (II) mit Bestimmtheit sagen,

[1]) St. Goldschmidt u. V. Füner, A. 483, 190 (1930).
[2]) M. Bergmann, F. Stern u. Ch. Witte, A. 449, 277 (1926).
[3]) R. Schönheimer, H. 154, 214 (1926).

Digitized by Google

daß in ihnen α-Formen vorliegen. Ein Gleiches gilt wegen der hohen positiven Drehwerte für die zugehörigen Benzoate.

Versuchsteil.

Chloracetyl-N-glucosamin[1]) (II, Ac = $CH_2Cl.CO$).

8,64 g ($^1/_{25}$ Mol) *salzsaures* Glucosamin wurden in 400 ccm $^n/_5$-Natronlauge ($^2/_{25}$ Mol) gelöst und im Verlauf von 20 Minuten unter Eiskühlung 4,52 g Chloracetylchlorid ($^1/_{25}$ Mol) unter Verwendung eines Rührwerks hinzutropfen lassen. Nach weiterem einstündigen Rühren wurde das Reaktionsgemisch, das eben neutral war, im Vakuum eingedunstet. Der trockne Rückstand wurde mit kaltem Alkohol extrahiert, der Extrakt im Vakuum zur Trockne gebracht. Es hinterblieb eine von Kryställchen durchsetzte bräunliche Masse, die in wenig heißem Methylalkohol gelöst wurde. Diese Lösung wurde so lange mit Essigester versetzt, bis keine Schmieren mehr ausfielen und eine weiße Substanz sich eben abzuscheiden begann. Die von Schmieren filtrierte Lösung wurde zur Trockne gebracht. Es bildeten sich am Boden langsam kleine Bündel von weißen Krystallen, die einen Schmelzpunkt von 168—169° zeigten. Ausbeute etwa 5 Proc. an reinem Produkt.

Auch unter stark variierten Bedingungen wird keine größere Ausbeute erhalten.

Chloracetyl-N-glucosamin ist löslich in Wasser, Methylalkohol, Äthylalkohol, Essigester, unlöslich in Äther und Chloroform. Fehling-Lösung wird leicht reduziert.

4,452 mg Subst.: 6,225 mg CO_2, 2,36 mg H_2O.

$C_8H_{14}O_6NCl$ (255,62) Ber. C 37,57 H 5,52 Gef. C 38,15 H 5,93.

$[\alpha]_D^{24} = +0{,}08 \cdot 10/0{,}0322 \cdot 1 = +24{,}8°$ in Methylalkohol. Dieser Wert änderte sich nicht mehr wesentlich.

α-Brompropionyl-N-glucosamin.

1,79 g Glucosamin[2]) oder 2,16 g Gl.-Chlorhydrat ($^1/_{100}$ Mol) wurden in 20 (oder 40) ccm $^n/_2$-Natronlauge gelöst und unter Wasserkühlung

[1]) Für die Überlassung größerer Quantitäten Krebsschalen sind wir den Firmen Th. Boesel, Krebsgroßhandlung, Berlin und A. W. Appel, Hannover, zu besonderem Dank verpflichtet.

[2]) Darstellg. des freien Glucosamins vgl. Breuer, B. 31. 2193 (1898).

Digitized by Google

mittels Rührwerk im Verlauf von 10 Minuten tropfenweise 1,72 g ($^1/_{100}$ Mol) α-Brompropionylchlorid hinzugefügt. Ausbeute 1,7 g. Weizmann und Hopwood[1]) erzielten durch abwechselndes Zugeben von n-Natronlauge und α-Brompropionylchlorid zu einer eisgekühlten Lösung von Glucosaminchlorhydrat eine etwas höhere Ausbeute. Nachdem uns ihre Vorschrift bekannt geworden war, haben wir uns ihrer bedient. Aus verdünntem Alkohol schöne Nadeln vom Schmelzp. 200 bis 201°.

Die Substanz reagiert nicht mit Jodmethyl, enthält also keine freie Aminogruppe. Fehling-Lösung wird leicht reduziert.

4,670 mg Subst.: 5,970 mg CO_2, 2,24 mg H_2O. — 6,085 mg Subst.: 0,252 ccm N (21°, 723 mm).

$C_9H_{16}O_6NBr$ (314,11)	Ber.	C 34,40	H 5,14	N 4,46
	Gef.	„ 34,87	„ 5,37	„ 4,57.

Bestimmung der Mutarotation.

1. Einmal umkryst. Präparat. Schmelzp. 199—200°.

0,6044 g Wasser (nach Beginn des Auflösens), 50 ccm, 4 dm-Rohr.

Min.	15	18	21	80	140	18 Std.
$[\alpha]_D^{22}$	+ 33,9°	32,9°	32,1°	26,5°	24,6°	23,78° const.

2. Wie 1. Anderes Präparat.

0,1932 g, Wasser, 20 ccm, 2 dm-Rohr.

Min.	12	70	130	190	54 Std.
$[\alpha]_D^{20}$	+39,3°	+34,2°	+29,5°	+26,9°	+26,9° const.

3. Wiederholt umkryst. Präparat. Schmelzp. 200—201°.

0,0376 g, Wasser, 5 ccm, 2 dm-Rohr.

Min.	17	80	140	18 Std.
$[\alpha]_D^{20}$	+52,5°	+41,9°	+39,2°	+35,2° const.

Somit wird beim wiederholten Umkrystallisieren die höher drehende Komponente angereichert.

α-Bromisocapronyl-N-glucosamin.

Beste Darstellung auch durch Weizmann und Hopwood (a. a. O.). Sollte sich die Rohsubstanz schmierig abscheiden, so empfiehlt sich kurzes Anreiben mit Aceton. Nach dem Umkrystallisieren aus Wasser schmilzt der Körper bei 178° unter Zersetzung. Leicht löslich in kaltem Alkohol, heißem Wasser; schwer in kaltem Wasser.

Auch von diesem Produkt waren in Übereinstimmung mit Weizmann und Hopwood weder ein Semicarbazon, noch ein Phenylhydrazon zu erhalten. Fehling-Lösung wird leicht reduziert.

Die Substanz zeigt Mutarotation.

[1]) a. a. O.

Digitized by Google

1. Zweimal umkryst. Präparat.

0,2164 g, Wasser, 50 ccm, 4 dm-Rohr.

Min.	30	90	150	18 Std.
$[\alpha]_D^{22}$	+ 28,30°	+ 23,68°	+ 22,52°	const.

Die Substanz wurde durch Anwärmen gelöst.

2. Zweimal umkryst. Präparat anderer Darstellung.

0,1670 g, Wasser, 50 ccm, 4 dm-Rohr.

Min.	30	100	175	24 Std.
$[\alpha]_D^{22}$	+ 39,67°	+ 32,93°	+ 25,44°	+ 24,70° const.

Umsetzung des α-Brompropionyl-N-glucosamins mit Ammoniak.

1. Mit *methylalkoholischem* Ammoniak in der *Kälte.* 0,5 g α-Brom-propionyl-N-glucosamin wurden mit einem Überschuß von mit Ammoniak gesättigtem Methylalkohol übergossen, wobei die Substanz langsam in Lösung ging. Nach 3-monatigem Stehen im Eisschrank hatte sich eine schwach gelbgefärbte feste Substanz abgeschieden, die abfiltriert wurde und roh bei 236° schmolz. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus absolutem Methylalkohol wurde sie in weißen Nädelchen erhalten, die bei 253° unter Zersetzung schmolzen. Sie ist mit *Dehydro-alanyl-N-glucosaminanhydrid* (IV) identisch. Wie die Analyse ergab, entsprach sie aber noch nicht scharf der geforderten Zusammensetzung.

Die Restlösung wurde im Vakuum eingedunstet. Der zurückbleibende dunkelbraune Sirup wurde mit ganz wenig absolutem Methylalkohol angerieben und eine geringe Menge ungelöst bleibende gelbe, pulvrige Substanz abgesaugt. Diese schmolz nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Methanol bei 199°. Sie ist mit dem *Alanyl-N-anhydroglucosaminanhydrid* (VI) identisch.

Ein analoger Versuch von 5 Tagen Dauer gab das Ausgangsprodukt unverändert zurück. Nach 14 tägigem Stehen bei Zimmertemperatur war aber in einem anderen Versuch eine Umsetzung zustande gekommen.

2. Mit *wäßrigem* Ammoniak in der *Kälte.* 0,5 g der Substanz wurden mit einem Überschuß von konz. wäßrigem Ammoniak versetzt und im verschlossenen Gefäß 3 Monate im Eisschrank stehengelassen. Nach dem Eindampfen im Vakuum hinterblieb eine braune Schmiere,

Digitized by Google

aus der unter Anreiben mit wenig Methanol eine schwach gelbe Substanz vom Schmelzp. 250° isoliert werden konnte. Nach einmaligem Umkrystallisieren wie oben Schmelzp. 253°. Diese Feststellung steht in Übereinstimmung mit den Angaben von Weizmann u. Hopwood[1]), die nur mit wäßrigem Ammoniak gearbeitet haben; doch ließ sich aus den Mutterlaugen in diesem Versuch eine geringe Menge *Alanyl-N-anhydro-glucosaminanhydrid* isolieren. Auch wenn man genau den Angaben von Weizmann und Hopwood folgt (konz. wäßriger Ammoniak, 5 tägiges Schütteln bei Raumtemp.), entsteht dieser letztere Körper in geringer Menge.

3. Mit *methylalkoholischem* Ammoniak bei *100°* entsteht so gut wie ausschließlich *Alanyl-N-anhydro-glucosamin.* 0,5 g *α*-Brompropionyl-N-glucosamin wurden mit 20 ccm konz. methylalkoholischem Ammoniak in einer Bombe eingeschlossen und 6 Stunden auf 100° erhitzt. Nach dem Eindampfen der dunkelgefärbten Lösung im Vakuum hinterblieb ein dunkelbrauner Rückstand. Er wurde mit wenig Methylalkohol verrieben und zur Entfernung der Schmieren auf Ton abgepreßt. Die Substanz wurde hierauf zweimal aus Äthylalkohol unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert, sie zeigte dann den Schmelzpunkt des reinen Dianhydrids 199°.

4. Mit *methylalkoholischem* Ammoniak bei *60—70°*. Im Verlauf von 3—4 Stunden erfolgt in der Bombe ebenfalls eine Umsetzung, jedoch unter Bildung beider Körper, wobei der niedriger schmelzende Körper als Hauptprodukt in einer Ausbeute von 17 Proc. neben wenig des hochschmelzenden zu erhalten ist.

In allen Reaktionsflüssigkeiten läßt sich das bei der Umsetzung in beträchtlicher Menge entstehende Bromammonium leicht nachweisen.

Dehydro-alanyl-N-glucosaminanhydrid (IV).

(2-Tetraoxybutyl-5-methyl-6-oxopyrazin-dihydrid (5,6))

Durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Wasser oder Alkohol wird die Substanz von anhaftendem Alanyl-N-anhydroglucosaminanhydrid befreit und in Form von schwach gelbstichigen Nädelchen rein erhalten. Die vollkommene Entfernung des Dianhydrids ist offenbar schwierig. Die Substanz reduziert *Fehling*-Lösung erst nach sehr langem Erhitzen in ganz geringem Ausmaß. Sie löst sich spielend in Alkali und zeigt keine Enolreaktion. Der von uns beob-

[1]) A. a. O.

Digitized by Google

achtete höchste Schmelzpunkt betrug 272° unter Zersetzung in Übereinstimmung mit Weizmann und Hopwood.

Der Körper ist in der Kälte in allen Lösungsmitteln sehr schwer löslich. In kaltem Wasser löst er sich im Verhältnis 1 : 1000. In der Hitze löst er sich einigermaßen in Pyridin, Alkoholen, Phenol, Acetamid und am besten in Wasser. Nur eine wiederholt umkrystallisierte Substanz gibt brauchbare Analysenwerte.

4,069, 4,900, 4,968 mg Subst.: 7,030, 8,425, 8,485 mg CO_2, 2,35, 2,64, 2,73 mg H_2O. — 2,973 mg Subst.: 0,309 ccm N (23,5°, 767 mm).

	$C_9H_{16}O_5N_2$ (232,15)		
Ber.	C 46,54	H 6,95	N 12,07
	$C_9H_{14}O_5N_2$ (230,13)		
Ber.	C 46,98	H 6,14	N 12,18
Gef.	„ 47,13, 46,89, 46,59	„ 6,46 6,03, 6,15	„ 12,08.

Weizmann und Hopwood finden:

C 46,61 H 6,50 N 12,27.

Auch bei mehrstündiger Versuchsdauer wird nach van Slyke kein Stickstoff in Freiheit gesetzt.

0,068 g Subst.: 0,9 ccm N (710 mm, 22°). (Nach 3 Stunden).

Die gefundene Menge N wurde im analogen Blindversuche ermittelt, sie entspricht der üblichen Reststickstoffmenge. Glucosaminchlorhydrat gab die richtigen Werte.

Mol.-Gew. kryosk.

0,1377 g Subst., 23,62 g Acetamid (aus Methylalkohol umkrystallisiert). $\Delta = 0{,}112°$.

Mol.-Gew. Ber. 230 Gef. 189.

$[\alpha]_D^{23} = -0{,}16 \times 40/0{,}0421 \times 4 = -38{,}0°$ in Wasser. Der Drehwert blieb konstant.

50 mg dieses Körpers wurden in einer Bombe mit methylalkoholischem Ammoniak (8 ccm) zunächst 3 Stunden auf 70—75° und dann zwecks vollkommener Lösung 3 Stunden auf 100° erhitzt. Bei der Aufarbeitung wurde das unveränderte Produkt restlos wiedergefunden.

Alanyl-N-anhydroglucosaminanhydrid (VI).

Die Verbindung unterscheidet sich vom Dehydro-alanyl-N-glucosaminanhydrid durch größere Löslichkeit in Wasser, Methylalkohol und Äthylalkohol. Auf Grund dieser Tatsache

Digitized by Google

können die beiden Substanzen, falls sie im Gemisch vorliegen, durch fraktionierte Krystallisation aus Wasser evtl. unter Zusatz von Tierkohle voneinander getrennt und rein dargestellt werden. Alanyl-N-anhydroglucosaminanhydrid krystallisiert aus wenig Wasser in schönen Nadeln. Die Substanz reduziert Fehlingsche Lösung erst nach sehr langem Kochen in sehr geringem Maße. Schmelzp. 199° ohne Zersetzung.

4,929, 4,637 mg Subst.: 9,040, 8,550 mg CO_2, 2,83, 2,79 mg H_2O. — 3,928 mg Subst.: 0,358 ccm N (20,5°, 776 mm).

$C_9H_{14}O_4N_2$ (214,13) Ber. C 50,46 H 6,55 N 13,08
Gef. „ 50,04, 50,30 „ 6,43, 6,73 „ 12,93.

Mol.-Gew. kryosk.
0,2016 g Subst. 20,76 g Eisessig = 0,178°.
Mol.-Gew. Ber. 214 Gef. 211,7.

$[\alpha]_D^{20} = -1,62 \times 5/0,0451 \times 2 = -89,8°$ in Wasser. Der Drehwert blieb konstant.

Bestimmung des Aminostickstoffs nach van Slyke:

1. 0,0534 g Subst.	Leervers.	2. 0,0563 g Subst.	Leervers.
Nach 5 Stdn. 4,84 mg N	2,0 mg N	Nach 2 Stdn. 2,64 mg N	0,82 mg N
„ 7 „ 5,35 „ „	2,04 „ „	„ 7 „ 4,98 „ „	1,89 „ „

In 1. sind 3,30 mg N = 47,2 Proc., in 2. 3,09 mg N = 41,9 Proc. der Theorie entstanden.

Die Reaktionslösungen reduzieren nach dem Entfernen des Eisessigs im Vakuum Fehlingsche Lösung.

Eine Probe der Substanz wurde in 1-proz. Salzsäure 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Eindampfen im Vakuum wurden außer unverändertem Produkt nur Schmieren aufgefunden.

Tetrabenzoyl-(α-brompropionyl-N-)glucosamin.

Zu 3,5 g fein pulverisiertem und in 25 ccm Wasser suspendiertem α-Brompropionyl-N-glucosamin wurden 12 g Benzoylchlorid und 15 ccm 50-proc. Natronlauge abwechselnd und in kleinen Portionen hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde zunächst $^1/_2$ Stunde in Eiswasser, dann 24 Stdn. in einem möglichst kühlen Raum auf der Maschine geschüttelt. Die Rohausbeute an ausgefallenem Benzoatgemisch, das stets klebrig war, betrug 11 g.

Dieses Rohprodukt wurde mit 30 ccm abs. Methanol

Digitized by Google

so lange verrieben, bis die Schmieren in Lösung gegangen waren. Hierbei bleibt eine feste Substanz ungelöst (siehe weiter unten). Saugte man von dieser Substanz ab, so krystallisierte aus dem stark gekühlten methylalkoholischen Filtrat das Benzoat des α-Brompropionyl-N-glucosamins in schönen Nadeln aus. Es wurde aus wenig Methylalkohol umkrystallisiert und schmolz bei 189°. Ausbeute an reiner Substanz 1,7 g. Löslich in den Alkoholen und in Chloroform.

4,810 mg Subst.: 10,735 mg CO_2, 1,94 mg H_2O.

$C_{37}H_{32}O_{10}NBr$ (730,19) Ber. C 60,81 H 4,42. Gef. 60,87 4,51.

1. $[\alpha]_D^{20} = +1,95° \cdot 10/0,1322 \cdot 2 = +73,75°$ in Chloroform.
2. Wiederholt umkrystallisiert
$[\alpha]_D^{18} = +1,29° \cdot 5/0,0372 \cdot 2 = +86,7°$ in Chloroform.

Diese Werte blieben im Verlauf von 24 Stunden konstant. Aus ihnen ist zu entnehmen, daß durch wiederholtes Umkrystallisieren die stärker rechtsdrehende Komponente angereichert wird.

Die qualitative Probe auf Halogen mit Calciumoxyd ist ebenso wie die Beilsteinprobe stark positiv. Fehling-Lösung wird nicht reduziert.

Die beim Verreiben mit Methylalkohol ungelöst gebliebene Substanz aus dem vorigen Versuch (0,7 g) wurde in Chloroform gelöst und von unlöslichen Verunreinigungen abfiltriert. Die Chloroformlösung wurde zur Trockne gebracht und der Rückstand aus viel Methanol umkristallisiert. Nädelchen vom Schmelzp. 238°. Dieses Benzoylderivat enthält kein Brom. Fehling-Lösung wird von der Substanz nicht reduziert. Bei Berücksichtigung der verschiedenen Möglichkeiten stimmt die Analyse am ehesten für *Tetrabenzoyl-(α-oxypropionyl-N-)glucosamin*, dessen sekundäre Bildung aus dem in der Hauptsache entstehenden Benzoat einleuchtet.

5,069 mg Subst.: 12,200 mg CO_2, 2,27 mg H_2O. — 4,061 mg Subst.: 0,095 mg N (22° 765 mm).

$C_{37}H_{33}O_{11}N$ (667,27)	Ber.	C 66,54	H 4,99	N 2,10
	Gef.	„ 65,66	„ 5,01	„ 2,73.

Die Drehwertsbestimmung ergab $[\alpha]_D^{25} = +0,53° \cdot 10/0,1670 \cdot 2 = +15,87°$ in Chloroform. Der Wert blieb im Verlauf von 24 Stdn. konstant.

Tetrabenzoyl-(α-bromisocapronyl-N-)glucosamin.

5 g Bromisocapronyl-N-glucosamin wurden in 25 ccm Wasser suspendiert. Zur Suspension wurden unter Kühlung mit Eiswasser abwechselnd 15 g Benzoylchlorid und 18 ccm

Digitized by Google

50-proc. Natronlauge hinzugegeben. Dann wurde das Gemisch $^1/_2$ Stunde in Eiswasser und weitere 16 Stdn. in einem kühlen Raum auf der Maschine geschüttelt. Danach war die Flüssigkeit im Reaktionsgefäß vollkommen erstarrt. Der Gefäßinhalt wurde zunächst auf einen Tonteller abgepreßt, mit Wasser verrührt und ausgewaschen. Ungelöst bleibt das zähe und schmierige Benzoatgemisch, das auch im Exsiccator nicht trocken erhalten werden konnte (9,6 g). Dieses Rohprodukt wurde wiederholt mit Natriumbicarbonatlösung kräftig durchgeschüttelt und dazwischen häufig mit Wasser gewaschen, so lange bis der Geruch des hartnäckig anhaftenden Benzoylchlorids nahezu verschwunden war. Die Substanz konnte nunmehr in trockener Form erhalten werden. Das einheitliche Benzoat wurde aus abs. Methyl- oder Äthyl-Alkohol in schönen Nädelchen vom Schmelzp. 189° erhalten. Gut löslich in Aceton Chloroform. Fehling-Lösung wird nicht reduziert. Starke Halogenreaktion.

4,928 mg Subst.: 11,250 mg CO_2, 2,14 mg H_2O. — 2,966 mg Subst.: 0,059 ccm N (20,5°, 772 mm).

$C_{40}H_{38}O_{10}NBr$ (772,24)	Ber.	C 62,16	H 4,96	N 1,82
	Gef.	„ 62,28	„ 4,86	„ 2,35

Ein wiederholt umkryst. Präparat wurde zur Drehwertsbestimmung benutzt.

$[\alpha]_D^{18} = + 3{,}62 \cdot 5/0{,}0878 \cdot 2 = + 103{,}1°$ in Chloroform. Der Wert blieb konstant.

Benzoyl-glycyl-N-glucosamin (VII). *Hippuryl-N-glucosamin.*

3 g Glucosaminchlorhydrat wurden in 15 ccm 2n-Natronlauge gelöst und bei Zimmertemp. 2 g Hippurazid unter kräftigem Schütteln hinzugefügt. Das alsbald ausfallende Kondensationsprodukt wurde abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet. Aus dem Rohprodukt wurden geringe Mengen von Nebenprodukten, die durch Eintritt mehrerer Hippurylreste entstanden sind, durch Auskochen mit wenig Äthylalkohol ungelöst gelassen. Hippuryl-N-glucosamin schied sich aus der heißen alkoholischen Lösung in kleinen kugeligen Krystallaggregaten ab. Nach

Digitized by Google

zweimaligem Umkrystallisieren aus Wasser zeigte der Körper einen Schmelzpunkt von 200° unter Zersetzung und Braunfärbung. Er reduziert Fehling-Lösung spielend und reagiert nicht mit Jodmethyl.

Leichtlöslich in heißem Wasser; löslich in kaltem Pyridin (1 : 100), in kaltem Alkohol (1 : 200); schwerlöslich in Aceton, Chloroform, Acetonitril, kaltem Wasser.

4,372 mg Subst.: 8,530 mg CO_2, 2,23 mg H_2O.

$C_{15}H_{20}O_7N_2$ (340,18) Ber. C 52,91 H 5,93 Gef. C 53,23 H 5,70.

$[\alpha]_D^{21} = +0{,}91° \cdot 3/0{,}0314 \cdot 2 = +43{,}47°$ in Pyridin.

Dieser Wert änderte sich auch nach mehreren Stunden nicht wesentlich.

Die nach dem Lösen des Rohprodukts in Alkohol beim Abfiltrieren auf dem Filter zurückbleibende Anteile lassen sich aus viel Wasser umkrystallisieren. Blättchen. Schmelzp. 263—265° unter Braunfärbung und Zersetzung. Sie wurden nicht weiter untersucht.

Als an Stelle des Hippurazids *p-Bromhippurazid*[1]) unter analogen Bedingungen oder unter starker Kühlung im Verlauf von 24 Stdn. zur Einwirkung auf Glucosaminchlorhydrat gebracht wurde, ließ sich in sehr beträchtlicher Ausbeute ein Reaktionsprodukt gewinnen, das alkalische Kupferlösung sehr leicht reduzierte, gallertige Beschaffenheit besaß und in allen Lösungsmitteln ausgenommen heißes Wasser und heiße Alkohole, nahezu unlöslich ist. Es gelang aber auch durch wiederholtes Fraktionieren aus heißem Wasser, Äthylalkohol oder Isobutylalkohol nicht, krystallisierte Produkte zu fassen. In der Hauptsache waren Derivate entstanden, die zwei Bromhippurylreste enthielten. Ein mehrere Male umgefälltes Produkt von amorpher Natur entsprach einer derartigen Zusammensetzung sehr gut und schmolz auch einigermaßen scharf bei 214°. Eine van Slyke-Bestimmung ergab ein negatives Resultat.

5,100 mg Subst.: 8,210 mg CO_2, 1,79 mg H_2O.

$C_{24}H_{25}O_9N_3Br_2$ (659,07) Ber. C 43,70 H 3,82 Gef. 43,92 H 3,92.

Benzoyl-alanyl-N-glucosamin.

3,2 g Glucosaminchlorhydrat wurden in 16 ccm 2n-Natronlauge gelöst und unter kräftigem Schütteln bei Zimmertemp. 1,6 g frisch bereitetes Benzoylalaninazid eingetragen. Es ging sofort in Lösung. Das Ganze blieb

[1]) Th. Curtius, J. pr. 189 [II], 490 (1913).

Digitized by Google

unter Eiskühlung 3 Stdn. stehen. Ein Kondensationsprodukt fällt nicht aus. Beim Ansäuern mit starker Salzsäure wird Benzoylalanin abgeschieden. Es ist durch das fehlende Reduktionsvermögen leicht von der gesuchten Substanz zu unterscheiden. Bei weitgehendem Einengen des Filtrats i. V. kam das Benzoyl-alanyl-N-glucosamin zur Abscheidung, während das sehr leichtlösliche Glucosaminchlorhydrat in Lösung blieb. Durch Umkrystallisieren aus Wasser erhielt man die Substanz in reinem Zustand. Nadeln zu Büscheln vereinigt. Schmelzp. 222° unter Dunkelfärbung und Zersetzung. Die Substanz reduziert alkalische Kupferlösung spielend. Eine Trennung der beiden Stereoisomeren, die nicht im Antipodenverhältnis stehen, voneinander, haben wir bisher noch nicht vorgenommen. Der unten angeführte Drehwert entspricht daher nur dem Drehvermögen eines Gemisches der beiden, wobei durch optische Auswahl bzw. durch das wiederholte Umkrystallisieren zweifellos eine Form in einer Menge größer als 50 Proc. vorhanden ist.

4,998 mg Subst.: 9,965 mg CO_2, 2,81 mg H_2O. — 3,097 mg Subst.: 0,216 ccm N (22,5°; 751 mm).

$C_{16}H_{22}O_7N_2$ (354,20)	Ber.	C 54,21	H 6,26	N 7,91
	Gef.	„ 54,39	„ 6,29	„ 8,15.

$[\alpha]_D^{22} = +0{,}18° \cdot 2/0{,}0061 \cdot 1 = +59{,}0°$ in Wasser.

Der Wert blieb im Verlauf mehrerer Stunden konstant.

Der Deutschen Gemeinschaft zur Erhaltung und Förderung der Forschung (Notgemeinschaft) und der Justus-Liebig-Gesellschaft zur Förderung des chemischen Unterrichts danken wir ehrerbietigst für die zur Durchführung unserer Untersuchung gewährten Mittel.

Digitized by Google

Über die Umwandlung von Aldehyden in höhermolekulare Amine;

von *A. Skita* und *G. Pfeil.*

[Aus dem Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover.]

(Eingelaufen am 4. Dezember 1930.)

Vor einiger Zeit haben wir beobachtet, daß die Iminoverbindung *Propanal-cyclohexylamin* (I)[1] in alkoholisch-essigsaurer Lösung mit kolloidem Platin hydriert, nicht die normalerweise zu erwartende Base *Propyl-cyclohexylamin*[2] liefert; es wird vielmehr nur ein bedeutend *höher siedendes* Amin erhalten, dessen Analysenzahlen zunächst zwischen denen eines Amyl- und eines Hexyl-cyclohexylamins lagen.

Um die Konstitution dieses Amins aufzuklären, wurde das α-Methyl-β-äthyl-acrolein[3] mit Cyclohexylamin zu der bisher unbekannten Schiffschen Base *N*-[2-*Methyl-penten*-(2)-*al*-(1)]-*cyclohexylamin* kondensiert. Die Reduktion der Schiffschen Base ergab *N*-[2-*Methyl-amyl*]-*cyclohexylamin*, welches im Siedepunkte und in den Schmelzpunkten seiner Derivate mit dem zuvor aus Propanal-cyclohexylamin erhaltenen sekundären Amin völlig übereinstimmte.

Danach ist anzunehmen, daß der Reaktionsverlauf derart erfolgt, daß der Propionaldehyd, der durch Hydrolyse aus dem Propanal-cyclohexylamin in Freiheit gesetzt wird, nach Aldolkondensation eine Wasserabspaltung zum α-Methyl-β-äthyl-acrolein (II) erfährt, welches mit dem Cyclohexylamin zur entsprechenden Schiffschen Base (III) kondensiert und als solche zum N-[2-Methyl-amyl]-cyclohexylamin (IV) reduziert wird.

---

[1] A. Skita u. C. Wulff, A. **453**, 202 (1927).

[2] P. Sabatier u. A. Mailhe, C. r. **153**, 1207 (1911); C. **1912**, I, 482.

[3] E. Hoppe, M. **9**, 637 (1888); B. **21**, 784 (1888).

Digitized by Google

Aus der Tatsache, daß kein Propyl-cyclohexylamin in den Reaktionsprodukten aufgefunden wurde, geht hervor, daß Propanal-cyclohexylamin bei der katalytischen Hydrierung in saurer Lösung vollkommen hydrolysiert wird. Das Auftreten von N-[2-Methyl-amyl]-cyclohexylamin dagegen besagt, daß die Schiffsche Base mit verdoppelter aldehydischer Komponente, das N-[2-Methyl-penten-(2)-al-(1)]-cyclohexylamin gegen Hydrolyse widerstandsfähiger ist.

I $2CH_3-CH_2-CH=N-C_6H_{11}$, II $CH_3-CH_2-CH=C(CH_3)-CHO$,

III $CH_3-CH_2-CH=C(CH_3)-CH=N-C_6H_{11}$,

IV $CH_3-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-NH-C_6H_{11}$.

Wie man sieht, entsteht aus *zwei* Molekülen Propanal-cyclohexylamin *ein* Molekül N-[2-Methyl-penten-(2)-al-(1)]-cyclohexylamin (III), so daß die Ausbeute an N-[2-Methyl-amyl]-cyclohexylamin (IV) theoretisch bestenfalls 50 Proc. der angewendeten Menge Cyclohexylamin beträgt, praktisch jedoch mit 24,5 Proc. erheblich geringer ist. Wird dagegen ein weiteres Mol Propionaldehyd vor der Hydrierung hinzugefügt, so läßt sich die Ausbeute an sekundärem Amin auf 38 Proc. der angewendeten Menge Propanal-cyclohexylamin steigern.

Die Untersuchung wurde nun auch auf andere Aldehyde ausgedehnt, um festzustellen, ob die Bildung höhermolekularer Amine auch in diesen Fällen eintritt und ob sie wie im ersten Fall nach dem Liebenschen Aldolisierungsgesetz[1]) unter Addition der beiden Aldehydmoleküle an einer α-ständigen CH_2-Gruppe erfolgt.

Aus *Acetal-cyclohexylamin*[2]) konnten neben *N-Äthyl-cyclohexylamin*[3]) 38—39 Proc. der Theorie an *N-Butyl-cyclohexylamin*[4]) isoliert werden. Das Auftreten von N-Äthyl-cyclo-hexylamin beweist, das Acetal-cyclohexylamin gegen Hydrolyse beständiger ist als Propanal-cyclohexylamin.

---

[1]) A. Lieben, M. 22, 289—313 (1901); C. 1901, I, 1266—1270.

[2]) A. Skita u. C. Wulff, A. 453, 201 (1927).

[3]) P. Sabatier u. A. Mailhe, C. r. 153, 1204—1208 (1911); C. 1912, I, 482.

[4]) A. Skita u. F. Keil, M. 53—54, 760 (1929).

Digitized by Google

Am leichtesten ließ sich *Butyral-cyclohexylamin* in das entsprechende höhermolekulare *N*-[*2-Äthyl-hexyl*]-*cyclohexylamin* überführen, und zwar in einer Ausbeute von 75 Proc. der Theorie.

Gering dagegen waren die Ausbeuten an höhermolekularen Aminen aus *Isovaleral-cyclohexylamin*[1]) bzw. *-äthylamin*[2]), doch ist die kleinere Menge von 15—16 Proc. der Theorie an isoliertem *N*-[*2-Isopropyl-5-methyl-hexyl*]-*cyclohexylamin bzw. -äthylmin* wohl darauf zurückzuführen, daß der käufliche Isovaleraldehyd noch den stellungsisomeren Aldehyd $CH_3-CH_2-CH(CH_3)-CHO$ enthält, der für diese Reaktion unter den obigen Bedingungen nicht in Frage kommt.

Oenanthal-cyclohexylamin ergab 42 Proc. der Theorie an N-[*2-Amyl-nonyl*]-*cyclohexylamin*; die Ausbeute an höhermolekularem Amin nimmt also mit der Größe des Moleküls nicht wesentlich ab. Es ist aber nötig, durch wiederholten Alkoholzusatz während der Hydrierung die schwer löslichen Schiffschen Basen in Lösung zu erhalten und deren Hydrolyse zu verhindern.

Ebenso muß erwähnt werden, daß bei der Aufarbeitung der Hydrierungsprodukte jedweder Versuch zur Trennung der nichtbasischen und basischen Bestandteile — z. B. durch Ausäthern in saurer Lösung — zu unterbleiben hat. Da die schwer löslichen Salze der höhermolekularen Amine sich als Ölschicht abscheiden und in dieser Form in feuchtem Äther löslich sind, können in diesen Fällen die basischen und nichtbasischen Reaktionsprodukte *nicht* durch *Ausäthern* der sauren Lösung voneinander getrennt werden, was daher durch fraktionierte Destillation durchgeführt wurde.

Bei Verwendung von Äthylamin an Stelle von Cyclohexylamin ist keine Erhöhung der Ausbeute an höhermolekularem Amin beobachtet worden. Die erhaltenen aliphatischen Basen unterscheiden sich lediglich in der Löslichkeit ihrer Salze von den hydrocyclischen.

Die Konstitution dieser Amine wurde nicht nur aus der Analogie der Überführung des Propanal-cyclohexyl-

---

[1]) A. Skita u. C. Wulff, A. 453, 198 (1927).
[2]) A. Mailhe, Bl. [4], 25, 324 (1919); C. 1919, III, 782.

Digitized by Google

amins in das N-[2-Methyl-amyl]-cyclohexylamin gefolgert, sondern sie wurden sämtlich identifiziert, indem die entsprechenden ungesättigten Aldehyde hergestellt, mit Cyclohexylamin zu den Schiffschen Basen z. B. (V) kondensiert und darauf reduziert wurden. Die so erhaltenen Amine z. B. (VI) erwiesen sich ausnahmslos identisch mit den sekundären Aminen, welche aus den einfachen Schiffschen Basen entstanden waren.

V $CH_3-CH=CH-CH=N-C_6H_{11}$

$$\xrightarrow{+2H_2} CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-NH-C_6H_{11} \leftarrow 2\,CH_3-CH=N-C_6H_{11}.$$
VI

Eine völlige Hydrolyse wurde nur beim Propanal-cyclohexylamin beobachtet. Alle anderen niedermolekularen Schiffschen Basen lieferten als Nebenprodukte die entsprechenden niedermolekularen Amine; z. B. Isovaleral-cyclohexylamin das N-Isoamyl-cyclohexylamin. Weitere Nebenprodukte sind nieder- und höhermolekulare Alkohole, welche durch Hydrierung der durch Hydrolyse entstandenen Aldehyde gebildet werden.

Rein aromatische Aldehyde vom Typus des Benzaldehyds unterliegen dieser Reaktion nicht. Benzal-cyclohexylamin[1]) ergibt unter diesen Bedingungen infolge seiner schweren Hydrolysierbarkeit ausschließlich N-Benzyl-cyclohexylamin.[2])

Dagegen wurde diese Reaktion bei einem fettaromatischen Aldehyd, dem *Hydrozimtaldehyd* durchgeführt.

Dieser Aldehyd wurde, wie bereits beschrieben[3]), leicht aus *Zimtaldehyd* direkt durch katalytische Reduktion erhalten.[4])

Das aus Hydrozimtaldehyd dargestellte *Hydrocinnamal-*

[1]) A. Skita u. C. Wulff, B. 59, 2691 (1926).

[2]) P. Sabatier u. A. Mailhe, C. r. 153, 1204—1208 (1911); C. 1912, I. 482.

[3]) A. Skita, B. 48, 1489 (1915); B. 48, 1691—1694 (1915); A. 439, 307 (1924).

[4]) Auf die Versuche von F. Straus und H. Grindel, A. 439, 307 (1724), welche die Überführung des Zimtaldehyds in Zimtalkohol beschreiben, wird demnächst eingegangen werden.

Digitized by Google

cyclohexylamin liefert, allerdings in erheblich kleinerer Ausbeute (15—16 Proc. der Theorie) als die rein aliphatischen Schiffschen Basen, das höhermolekulare *N*-[*2-Benzyl-5-phenyl-amyl*]·*cyclohexylamin*:

$$C_6H_5-CH_2-CH_2-CH_2-\underset{\displaystyle CH_2-C_6H_5}{\underset{|}{CH}}-CH_2-NH-C_6H_{11}$$

Besonders wünschenswert war es, zu erfahren, ob durch Anwendung *verschiedener* Aldehyde die zu erwartenden gemischten und weniger leicht zugänglichen *sekundären Amine* dargestellt werden konnten.

Aus diesem Grunde wurde zunächst *Acetaldehyd* mit *Propanal-cyclohexylamin*, welches seiner vollkommenen Hydrolyse wegen beibehalten wurde, in alkoholisch-essigsaurer Lösung der katalytischen Hydrierung unterworfen. Die fraktionierte Destillation der Reduktionsprodukte ergab neben *N-Äthyl-N-Butyl-* und *N*-[*2-Methyl-amyl*]-*cyclohexylamin* das *N*-[*2-Methyl-butyl*]-*cyclohexylamin.*

$$CH_3-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-NH-C_6H_{11}.$$

Wie vorstehendes Beispiel zeigt, kann die Verwendung von *zwei* verschiedenen Aldehyden bereits zu *drei* höhermolekularen Aminen führen. Die Zahl der erhaltenen sekundären Amine ist abhängig von der Konstitution der Aldehyde.

So liefert die Hydrierung von *Benzaldehyd* mit *Propanal-cyclohexylamin* außer N-Benzyl- nur N-[2-Methyl-amyl]- und *N*-[*2-Methyl-3-phenyl-propyl*]-*cyclohexylamin* (VII), da der aromatische Aldehyd sich unter diesen Bedingungen nicht mit sich selbst zu kondensieren vermag.

Die Hydrierung von *Furfurol* in Gegenwart von *Propanal-cyclohexylamin* ergibt fünf sekundäre Amine, nämlich neben Furomethyl- und N-[2-Methyl-amyl]-cyclohexylamin noch drei Reduktionsstufen des *N*-[*2-Methyl-3-furyl-propen*-(2)-*al*-(*1*)]-*cyclohexylamins* (VIII), welches intermediär durch Einwirkung des aus Furfurol und Propionaldehyd gebildeten ungesättigten Aldehydes auf Cyclohexylamin entsteht.

VII $C_6H_5-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-NH-C_6H_{11}$,

VIII $C_4H_3O-CH=C(CH_3)-CH=N-C_6H_{11}$.

Digitized by Google

Die *niedrigste* Reduktionsstufe $C_{14}H_{21}ON$ der Schiffschen Base VIII $C_{14}H_{19}ON$ war durch Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff entstanden. Eine mit dem Hydrochlorid durchgeführte Bromtitration nach K. H. Meyer[1]) ergab die glatte Addition von 2 Molekülen Brom.

Der Verlust an Substanz beim Fraktionieren der *mittleren* Reduktionsstufe $C_{14}H_{23}ON$ war so erheblich, daß die vorhandene Menge Amin nur für die Analyse ausreichte.

Die *höchste* Reduktionsstufe $C_{14}H_{25}ON$, bei welcher drei Moleküle Wasserstoff absorbiert waren, wurde in bester Ausbeute erhalten. Da das Hydrochlorid nicht krystallin zu bekommen war, wurde das saure Oxalat hergestellt. Die sauren Oxalate haben sich zur Abscheidung der Amine besonders geeignet erwiesen in allen Fällen, wo es galt, die Amine von den niedriger und höher siedenden Alkoholen zu befreien, da sie in Alkohol überaus schwer löslich sind.

Die vorgenannten drei Amine lassen sich schon rein äußerlich in der Farbe erkennen. Das wasserstoffärmste Amin $C_{14}H_{21}ON$ ist intensiv gelb, das Amin $C_{14}H_{23}ON$ schwach gelb gefärbt. Das wasserstoffreichste Amin $C_{14}H_{25}ON$ ist farblos.

Die Lage der Doppelbindungen bei diesen drei hydrierten Aminen ist noch nicht mit Sicherheit festgestellt, da die Frage, ob der ungesättigte aliphatische Rest oder der Furankern zuerst hydriert wird oder beide eine gleichzeitige Reduktion im Sinne der Thieleschen Reduktion konjugierter Doppelbindungen erfahren, noch nicht endgültig geklärt werden konnte. Es steht jedoch fest, daß zuerst die Doppelbindung der Iminogruppe reduziert worden ist, da diese drei Basen nicht hydrolysierbar sind, so daß sie die Gruppierung $-CH-NH-C_6H_{11}$ enthalten. Wir bezeichnen daher diese drei Amine vorerst als N-[2-Methyl-3-furyl-propenyl]-cyclohexylamin und dessen Dihydro- und Tetrahydro-Verbindung. Das als Nebenprodukt isolierte Furomethyl-cyclohexylamin wurde auch durch Reduktion von Furfural-cyclohexylamin direkt gewonnen. Wie ein

[1]) K. H. Meyer, A. 380, 212 (1911).

Digitized by Google

Vergleich der physikalischen Konstanten ergab, waren beide Amine identisch.

Auch die Konstitution der Amine aus ungleichen Aldehyden wurde dadurch bewiesen, daß die entsprechenden Acroleine als Schiffsche Basen zu Aminen reduziert wurden, welche sich mit den auf dem anderen Wege dargestellten identifizieren ließen.

Es ist noch mitzuteilen, daß die Verwendung von Formaldehyd bei diesen Reaktionen zur Darstellung eines *Aminoalkohols* führen kann. Wurden nämlich *Formaldehyd* und *Isobutyral-cyclohexylamin* der Hydrierung unterworfen, so wurde ein sekundäres Amin *N*-[*2,2-Dimethyl-3-oxy-propyl*]-*cyclohexylamin* (X) erhalten. Diese Base ist eine krystallinische Substanz vom Schmelzp. 38°. Wie zu erwarten, wurde eine Diacetylverbindung erhalten.

Schließlich wurde, um die Konstitution von X einwandfrei zu klären, der aus Formisobutyraldol[1]) und Cyclohexylamin resultierende Iminoalkohol, das *N*-[*2,2-Dimethyl-propanol-(3)-al-(1)*]-*cyclohexylamin* (IX) reduziert. Das auf diese Weise erhaltene sekundäre Amin stimmte sowohl im Siedepunkt als auch im Schmelzpunkt mit dem vorher beschriebenen Aminoalkohol überein.

IX $CH_2(OH)—C(CH_3)_2—CH=N—C_6H_{11}$,

X $CH_2(OH)—C(CH_3)_2—CH_2—NH—C_6H_{11}$.

Zur Ausführung dieser Versuche erforderliche Präparate haben uns die I. G. Farbenindustrie A.-G. in Ludwigshafen a. Rh., sowie die Chemische Fabrik Schimmel u. Co. in Miltitz bei Leipzig zur Verfügung gestellt, wofür wir auch an dieser Stelle unseren herzlichen Dank aussprechen.

Beschreibung der Versuche.

A. Amine aus 2 Molen desselben Aldehydes.

I. *N-Butyl-cyclohexylamin.*

(Nach Versuchen von Herrn Dr. *H. Winkeler*.)

a) *Aus Acetal-cyclohexylamin.* 12,5 g = $^1/_{10}$ Mol Acetal-cyclohexylamin[2]) vom Siedep. 164° wurden in 100 ccm Al-

[1]) L. Wessely, M. 21, 216—218 (1900); C. 1900, I, 1202 u. 1203.
[2]) A. Skita u. C. Wulff, A. 453, 201 (1927).

Digitized by Google

kohol gelöst und mit 8 g = $^2/_{15}$ Mol Eisessig angesäuert. Nach $^1/_4$stündigem Stehen wurde die dunkelrote Lösung unter Verwendung von 100 ccm Platinkolloid[1]) (1 g Pt auf 1 g Gelatine) der Hydrierung unterworfen. *Sämtliche Hydrierungen sind bei Zimmertemperatur und 3 Atm. Überdruck ausgeführt worden.* Die Wasserstoffaufnahme betrug 2,2 Liter; sie war nach $^1/_2$ Stunde beendet. Das Platin wurde nach Zusatz von Salzsäure ausgefällt und abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingeengt, alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die fraktionierte Destillation der Basen ergab bei 135° Cyclohexylamin (5 g), von 150—170° N-Äthyl-cyclohexylamin[2]) (1 g = 8 Proc. der Theorie) und von 202—206° *N-Butyl-cyclohexylamin* in einer Ausbeute von 3 g = 38,7 Proc. der Theorie.[3])

N-Äthyl-cyclohexylamin: Pikrat, Schmelzp. 231° (aus Alkohol).

0,1291 g Subst.: 0,2228 g CO_2, 0,0682 g H_2O. — 0,1270 g Subst.: 17,5 ccm N (21°, 751 mm).

$C_{14}H_{20}O_7N_4$ (356,27)	Ber.	C 47,17	H 5,66	N 15,73
	Gef.	„ 47,08	„ 5,91	„ 15,81.

N-Butyl-cyclohexylamin: Hydrochlorid, Schmelzp. 290° (aus Alkohol-Äther) Lit.: 290°.[3])

b) *Aus N-[Buten-(2)-al (1)]-cyclohexylamin.* 52 g Crotonaldehyd[4]) und 72 g Cyclohexylamin (je $^1/_{10}$-Mol) in ätherischer Lösung kondensiert, ergaben die Schiffsche Base vom Siedep.$_{15}$ 90—91° in einer Ausbeute von 73 g = 65 Proc. der Theorie.[5])

0,1078 g Subst.: 0,3130 g CO_2, 0,1088 g H_2O.

$C_{10}H_{17}N$ (151,2) Ber. C 79,40 H 11,34 Gef. C 79,21 H 11,29,

7,5 g ($^1/_{20}$ Mol) Imin wurden in 100 ccm Alkohol gelöst, mit 4 g Eisessig angesäuert und nach kurzem Stehen unter Zusatz von 70 ccm Platinkolloid (0,7 g Pt auf 0,7 g Gelatine) hydriert. Nach 2 Stunden waren 2,0 Liter (ber. 2,4 Liter) aufgenommen. Die Aufarbeitung wie unter Ia lieferte außer Cyclohexylamin 4 g *N-Butyl-cyclohexylamin* vom Siedep. 202—204°. Ausbeute: 51,5 Proc. der Theorie.

---

[1]) A. Skita u. W. A. Meyer, B. 45, 3583 (1912).

[2]) P. Sabatier u. A. Mailhe, C. r. 153, 1204—1208 (1911); C. 1912, I, 482.

[3]) A. Skita u. F. Keil, M. 53—54, 760 (1929).

[4]) A. Seyewetz u. Bardin, C. r. 141, 260 (1905); C. 1905, II, 753.

[5]) Nach Versuchen von Herrn Dipl.-Ing. W. Faust.

Digitized by Google

II. *N*-[2-*Methyl-amyl*]-*cyclohexylamin.*

a) *Aus Propanal-cyclohexylamin.* 14 g ($^1/_{10}$ Mol) Propanal-cyclohexylamin[1]), gelöst in 100 ccm Alkohol und mit 7,5 g ($^1/_8$ Mol) Eisessig angesäuert, wurden nach 1 Stunde mit 100 ccm Platinkolloid (70 ccm Lösung = 0,7 g Pt auf 0,7 g Gelatine und 30 ccm Lösung = 3 g Gummi-arabicum) versetzt und hydriert. Nachdem die berechnete Menge Wasserstoff (2,4 Liter) in 2 Stunden aufgenommen war, wurde das Platin durch Alkoholzusatz ausgeflockt und abfiltriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeengt, alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der ätherische Auszug wurde mit calc. Soda getrocknet, der Äther abdestilliert und der Rückstand der fraktionierten Destillation unterworfen. Erhalten wurden Cyclohexylamin und *N*-[2-*Methyl-amyl*]-*cyclohexylamin* vom Siedep.$_{15}$ 110—112°.[2]) Letztere Base in einer Ausbeute von 4,5 g = 49 Proc. der Theorie.

0,1927 g Subst.: 0,5549 g CO_2, 0,2405 g H_2O. — 0,2353 g Subst.: 15,5 ccm N (23,5°, 759 mm).

$C_{12}H_{25}N$ (183,27)	Ber.	C 78,60	H 13,75	N 7,65
	Gef.	„ 78,56	„ 13,96	„ 7,57.

b) *Aus N-*[2-*Methyl-penten-*(2)-*al-*(1)]-*cyclohexylamin.* 30 g α-Methyl-β-äthyl-acrolein[3]) und 30 g Cyclohexylamin ergaben, in ätherischer Lösung vereinigt, die Schiffsche Base vom Siedep.$_{15}$ 118—119,5° in einer Ausbeute von 40 g = 73 Proc. der Theorie.

0,2286 g Subst.: 0,6738 g CO_2, 0,2438 g H_2O. — 0,2408 g Subst.: 16,5 ccm N (24°, 756 mm).

$C_{12}H_{21}N$ (179,24)	Ber.	C 80,37	H 11,81	N 7,82
	Gef.	„ 80,41	„ 11,93	„ 7,83.

18 g ($^1/_{10}$ Mol) Imin, in 75 ccm Alkohol gelöst und mit 10 g Eisessig ($^1/_8$ Mol) versetzt, wurden nach 15 Minuten mit 60 ccm Platinkolloid (30 ccm Lösung = 0,3 g Pt auf 0,3 g Gelatine, 10 ccm Platinchlorwasserstoffsäure = 0,4 g Pt und 20 ccm Lösung = 2 g Gummi-arabicum) hydriert. Nach Absorption von 1 Mol Wasserstoff flaute die Hydrierung ab und mußte durch Zusatz von 15 ccm Platinkolloid (0,15 g Pt auf 0,15 g Gelatine) wieder angeregt werden. Die für zwei Mol Wasserstoff berechnete Menge (4,8 Liter) war in $3^1/_2$ Stunden auf-

[1]) A. Skita u. C. Wulff, A. 453, 202 (1927).
[2]) Vgl. G. Pfeil, Dissertation 1930, Techn. Hochschule Hannover.
[3]) E. Hoppe, M. 9, 637 (1888); B. 21, 784 (1888).

Digitized by Google

genommen. Nach Aufarbeitung (vgl. IIa) wurden 9 g *N-[2-Methyl-amyl]-cyclohexylamin* vom Siedep.$_{17}$ 115° erhalten. Ausbeute: 49 Proc. der Theorie.

c) *Aus Propionaldehyd und Propanal-cyclohexylamin.* 20 g ($^1/_7$ Mol) Propanalcyclohexylamin, gelöst in 50 ccm Alkohol, wurden nacheinander mit 8,3 g Propionaldehyd ($^1/_7$ Mol), 12 g Eisessig ($^1/_5$ Mol) und 60 ccm Platinkolloid (0,46 g Pt) versetzt und hydriert. Nach $2^1/_2$ Stunden war die Hydrierung beendet. Aufnahme 7,3 Liter (ber. 6,9 Liter). Die nach Aufarbeitung erhaltene Menge *N-[2-Methyl-amyl]-cyclohexylamin* betrug 10 g = 76,4 Proc. der Theorie.

Hydrochlorid, Schmelzp. 139° (aus Wasser).

0,1119 g Subst.: 0,2690 g CO_2, 0,1219 g H_2O. — 0,1548 g Subst.: 8,7 ccm N (20°, 762 mm).

$C_{12}H_{26}NCl$ (219,68)	Ber.	C 65,55	H 11,93	N 6,38
	Gef.	„ 65,58	„ 12,19	„ 6,57.

Phenylharnstoff. Schmelzp. 99° (aus Alkohol).

0,1228 g Subst.: 0,3406 g CO_2, 0,1121 g H_2O. — 0,1279 g Subst.: 11,0 ccm N (21°, 740 mm).

$C_{19}H_{30}ON_2$ (302,36)	Ber.	C 75,44	H 10,00	N 9,27
	Gef.	„ 75,66	„ 10,22	„ 9,72.

III. *N-[2-Äthyl-hexyl]-cyclohexylamin.*

a) *Aus Butyral-cyclohexylamin.* 14,4 g Butyraldehyd und 20 g Cyclohexylamin lieferten die Schiffsche Base vom Siedep.$_{16}$ 85—87°. Ausbeute: 24 g = 78 Proc. der Theorie.

0,2057 g Subst.: 0,5888 g CO_2, 0,2327 g H_2O. — 0,1786 g Subst.: 14,3 ccm N (24°, 768 mm).

$C_{10}H_{19}N$ (153,21)	Ber.	C 78,36	H 12,50	N 9,14
	Gef.	„ 78,09	„ 12,66	„ 9,30.

24 g Imin, gelöst in 70 ccm Alkohol und mit 15 g Eisessig angesäuert, wurden nach kurzem Stehen mit 48 ccm Platinkolloid (0,65 g Pt) und 30 ccm 10-proc. Gummiarabicum-Lösung versetzt und hydriert. Nach 5 Stunden war die berechnete Menge Wasserstoff (4,2 Liter) aufgenommen. Nach Aufarbeitung (vgl. IIa) wurde ein Vorlauf von Cyclohexylamin, wenigen Tropfen N-Butyl-cyclohexylamin, sowie nichtbasischen Substanzen — wahrscheinlich höhere Alkohole — erhalten. Dann folgte *N-[2-Äthyl-hexyl]-cyclohexylamin* vom Siedep.$_{14}$ 140—144°. Ausbeute: 12,7 g = 75 Proc. der Theorie.

0,1628 g Subst.: 0,4755 g CO_2, 0,2052 g H_2O. — 0,1618 g Subst.: 9,4 ccm N (26°, 763 mm).

$C_{14}H_{29}N$ (211,31)	Ber.	C 79,54	H 13,83	N 6,63
	Gef.	„ 79,68	„ 14,10	„ 6,66.

Digitized by Google

b) *Aus N-[2-Äthyl-hexen-(2)-al-(1)]-cyclohexylamin.* 14 g α-Äthyl-β-propyl-acrolein[1]) und 11 g Cyclohexylamin ergaben die Schiffsche Base vom Siedep.$_{18}$ 139—143°. Ausbeute: 16,75 g = 72,7 Proc. der Theorie.

0,1668 g Subst.: 0,4943 g CO_2, 0,1836 g H_2O. — 0,1488 g Subst.: 8,9 ccm N (26°, 763 mm).

$C_{14}H_{25}N$ (207,28)	Ber.	C 81,08	H 12,16	N 6,76
	Gef.	„ 80,84	„ 12,32	„ 6,85.

16 g Imin, in 50 ccm Alkohol gelöst, wurden mit 6 g Eisessig angesäuert, mit 50 ccm Platinkolloid (0,5 g Pt) und 20 ccm 10-proc. Gummiarabicum-Lösung versetzt und hydriert. Die berechnete Wasserstoffmenge (3,7 Liter) war in 2 Stunden aufgenommen. Wie zuvor beschrieben (IIa) aufgearbeitet, lieferte die Destillation nach einem Vorlauf (4,3 g) von Cyclohexylamin und nichtbasischen Flüssigkeiten *N-[2-Äthyl-hexyl]-cyclohexylamin* vom Siedep.$_{15}$ 140—148°. Ausbeute: 9,1 g = 56 Proc. der Theorie.

Hydrochlorid, Schmelzp. 95° (aus Wasser).

0,1321 g Subst.: 0,3280 g CO_2, 0,1481 g H_2O. — 0,0884 g Subst.: 4,5 ccm N (22°, 751 mm).

$C_{14}H_{30}NCl$ (247,78)	Ber.	C 67,83	H 12,20	N 5,65
	Gef.	„ 67,74	„ 12,55	„ 5,82.

Pikrolonat, Schmelzp. 225—226° unter Zersetzung (aus Alkohol).

0,1219 g Subst.: 0,2703 g CO_2, 0,0887 g H_2O. — 0,1406 g Subst.: 18,8 ccm N (27°, 755 mm).

$C_{24}H_{37}O_5N_5$ (475,47)	Ber.	C 60,60	H 7,84	N 14,73
	Gef.	„ 60,49	„ 8,14	„ 15,11.

IVA. *N-[2-Isopropyl-5-methyl-hexyl]-cyclohexylamin.*

a) *Aus Isovaleral-cyclohexylamin*: Die Schiffsche Base[2]), aus 17,5 g Isovaleraldehyd und 20 g Cyclohexylamin hergestellt, wurde in 50 ccm Alkohol gelöst, mit 15 g Eisessig angesäuert und nach halbstündigem Stehen mit 35 ccm Platinkolloid (0,5 g Pt) und 30 ccm 10-proc. Gummiarabicum-Lösung versetzt und hydriert. In 4 Stunden war die berechnete Menge Wasserstoff (4,8 Liter) aufgenommen. Nachdem wie üblich (IIa) aufgearbeitet war, wurde destilliert. Nach einem Vorlauf von Cyclohexylamin folgte N-Isoamyl-cyclohexylamin[3]) vom Siedep.$_{11}$ 89—93° in einer Ausbeute von 16,8 g = 50 Proc. der Theorie.

---

[1]) G. A. Raupenstrauch, M. 8, 112 (1887); B. 20, III, 315 (1887).

[2]) A. Skita und C. Wulff, A. 453, 198 (1927).

[3]) P. Sabatier u. A. Mailhe, C. r. 153, 1204—1208 (1911); C 1912, I, 482.

Digitized by Google

Hydrochlorid, Schmelzp. 279—280° (aus Wasser).

5,100 mg Subst.: 11,955 mg CO_2, 5,29 mg H_2O. — 0,1182 g Subst.: 7,3 ccm N (24°, 761 mm).

$C_{11}H_{24}NCl$ (205,72)	Ber.	C 64,19	H 11,76	N 6,81
	Gef.	„ 63,95	„ 11,61	„ 7,11.

Zum Schluß siedete bei 11 mm *N-[2-Isopropyl-5-methyl-hexyl]-cyclohexylamin* von 143—145°. Ausbeute: 3,6 g = 15 Proc. der Theorie.

0,1315 g Subst.: 0,3858 g CO_2, 0,1645 g H_2O. — 0,1427 g Subst.: 7,5 ccm N (23°, 767 mm).

$C_{16}H_{33}N$ (239,35)	Ber.	C 80,25	H 13,90	N 5,85
	Gef.	„ 80,04	„ 14,00	„ 6,12.

b) *Aus N-[2-Isopropyl-5-methyl-hexen-(2) al-(1)]-cyclohexylamin:* Aus 14,6 g α-Isopropyl-β-isobutyl-acrolein[1]) und 10 g Cyclohexylamin wurden 18,5 g Schiffsche Base vom Siedep.$_{16}$ 146—152° erhalten. Ausbeute: 82,8 Proc. der Theorie.

0,1491 g Subst.: 7,6 ccm N (26°, 758 mm).

$C_{16}H_{29}N$ (235,32) Ber. N 5,95 Gef. N 5,81.

16 g Imin, in 50 ccm Alkohol gelöst und mit 6 g Eisessig angesäuert, wurden nach kurzem Stehen mit 40 ccm Platinkolloid (0,5 g Pt) und 20 ccm 10-proc. Gummiarabicum-Lösung versetzt und hydriert. Die berechnete Menge Wasserstoff (3,3 Liter) war in 4½ Stunden aufgenommen. Nach der üblichen Aufarbeitung (IIa) lieferte die Destillation einen Vorlauf von Cyclohexylamin und wenig Isoamyl-cyclohexylamin, sowie nichtbasische Substanzen und *N-[2-Isopropyl-5-methyl-hexyl]-cyclohexylamin* vom Siedep.$_{16}$ 150—160°. Ausbeute: 10 g = 61,5 Proc. der Theorie.

Saures Oxalat, Schmelzp. 193,5—194,5° (aus Alkohol).

0,1400 g Subst.: 0,3380 g CO_2, 0,1376 g H_2O. — 0,1666 g Subst.: 6,6 ccm N (23°, 755 mm).

$C_{18}H_{35}O_4N$ (329,38)	Ber.	C 65,61	H 10,71	N 4,25
	Gef.	„ 65,86	„ 11,00	„ 4,54.

Hydrochlorid, Schmelzp. 105° (aus Wasser).

0,1326 g Subst.: 0,3397 g CO_2, 0,1523 g H_2O. — 0,1288 g Subst.: 6,0 ccm N (19,5°, 755 mm).

$C_{16}H_{34}NCl$ (275,82)	Ber.	C 69,6	H 12,4	N 5,1
	Gef.	„ 69,9	„ 12,8	„ 5,4.

IVB. *N-[2-Isopropyl-5-methyl-hexyl]-äthylamin.*

(Nach Versuchen von Herrn Dr. H. Winkeler.)

Aus Isovaleral-äthylamin: Die Schiffsche Base, aus 10,8 g Isovaleraldehyd und 5,7 g Äthylamin dargestellt, wurde in 70 ccm Alko-

[1]) L. Kohn, M. 17, 132 (1896); B. 29, IV, 507—508 (1897).

Digitized by Google

hol gelöst und mit 10 g Eisessig versetzt. Nach kurzem Stehen wurden 45 ccm Platinkolloid (0,5 g Pt) und 30 ccm 10-proc. Gummiarabicum-Lösung hinzugefügt und hydriert, wobei die berechnete Menge Wasserstoff (2,8 Liter) in 3 Stunden aufgenommen wurde. Nach der üblichen Aufarbeitung (IIa) wurde bei gewöhnlichem Druck destilliert. Zunächst siedete N-Isoamyl-äthylamin von 126—131° (Lit. Siedep. 127°).[1]) Ausbeute: 2,9 g = 20 Proc. der Theorie.

Pikrolonat, Schmelzp. 234—235° (Lit. 235—236°)[2]) aus Alkohol.

Dann folgte *N-[2-Isopropyl-5-methyl-hexyl]-äthylamin* vom Siedep. 213—220°. Ausbeute: 1,9 g = 16,4 Proc. der Theorie.

Pikrolonat, Schmelzp. 221—222° unter Zersetzung (aus Alkohol).

0,1058 g Subst.: 0,2265 g CO_2, 0,0755 g H_2O. — 0,0959 g Subst.: 13,0 ccm N (21°, 760 mm).

$C_{22}H_{35}O_5N_5$ (449,44)	Ber.	C 58,76	H 7,85	N 15,59
	Gef.	„ 58,40	„ 7,99	„ 15,74.

V. *N-[2-Amyl-nonyl]-cyclohexylamin.*

a) *Aus Önanthal-cyclohexylamin.* Die nichtdestillierbare Schiffsche Base, aus 23 g Önanthaldehyd und 20 g Cyclohexylamin hergestellt, wurde in 80 ccm Alkohol gelöst und mit 15 g Eisessig angesäuert. Nach einstündigem Stehen wurden 65 ccm Platinkolloid (0,53 g Pt) und 30 ccm 10-proc. Gummiarabicum-Lösung hinzugefügt und hydriert. Zur Lösung der Ölschicht wurden nach und nach noch 90 ccm Alkohol hinzugesetzt, bis sie fast völlig gelöst war. Die Hydrierung war nach 21 Stunden beendet. Die Wasserstoffaufnahme betrug 4,56 Liter (berechnet 4,8 Liter). Nachdem wie oben beschrieben (IIa) aufgearbeitet war, ergab die Destillation 1. einen Vorlauf von Cyclohexylamin und N-Heptyl-cyclohexylamin (8 g), sowie nichtbasische Substanzen (höhermolekulare Alkohole) in Mengen von 9 g.

N-Heptyl-cyclohexylamin, welches aus anderen Hydrierungen, die mit weniger Alkohol angesetzt wurden, in erheblicheren Ausbeuten erhalten wurde, zeigt einen $Siedep._{16}$ 132—135°.

0,1278 g Subst.: 0,3693 g CO_2, 0,1596 g H_2O. — 0,1966 g Subst. 12,7 ccm N (19°, 750 mm).

$C_{13}H_{27}N$ (197,3)	Ber.	C 79,10	H 13,80	N 7,10
	Gef.	„ 78,83	„ 13,97	„ 7,45.

Hydrochlorid, Schmelzp. 211—212° (aus Wasser).

0,2436 g Subst.: 12,3 ccm N (20°, 762 mm).

$C_{13}H_{28}NCl$ (233,76) Ber. N 5,99 Gef. N 5,90.

2) *N-[2-Amyl-nonyl]-cyclohexylamin* vom $Siedep._{17}$ 208—210°. Ausbeute: 12,5 g = 42,3 Proc. der Theorie.

[1]) A. Mailhe, Bl. [4] 25, 324 (1919); C. 1919, III, 782.

[2]) H. Havemann, Dipl.-Arb. 1929, Techn. Hochschule, Hannover.

Digitized by Google

0,1847 g Subst.: 0,5520 g CO_2, 0,2394 g H_2O. — 0,1662 g Subst.: 6,8 ccm N (23°, 754 mm).

$C_{20}H_{41}N$ (295,44)	Ber.	C 81,3	H 14,0	N 4,7
	Gef.	„ 81,5	„ 14,5	„ 4,7.

Hydrochlorid, Schmelzp. 90° (aus Wasser mit wenig Alkohol).

0,1456 g Subst.: 0,3869 g CO_2, 0,1677 g H_2O. — 0,1603 g Subst.: 6,0 ccm N (18°, 754 mm).

$C_{20}H_{42}NCl$ (331,91)	Ber.	C 72,34	H 12,76	N 4,22
	Gef.	„ 72,49	„ 12,89	„ 4,36.

3. Einen nichtbasischen Rückstand von 2 g, welcher ohne festen Haltepunkt bis 240° destillierte und der wahrscheinlich aus höhermolekularen Alkoholen bestand.

b) *Aus N-[2-Amyl-nonen-(2)-al-(1)]-cyclohexylamin.* 26,5 g α-Amyl-β-hexyl-acrolein[1]) und 12,5 g Cyclohexylamin ergaben 25 g = 68 Proc. der Theorie *an N-[2-Amyl-nonen-(2)-al-(1)]-cyclohexylamin* vom Siedep.$_{11}$ 208—211°.

0,2627 g Subst.: 0,7928 g CO_2, 0,3089 g H_2O. — 0,2998 g Subst.: 13,0 ccm N (20°, 745 mm).

$C_{20}H_{37}N$ (291,41)	Ber.	C 82,39	H 12,80	N 4,81
	Gef.	„ 82,33	„ 13,16	„ 4,95.

24,5 g Imin wurden in 80 ccm Alkohol gelöst und mit 7,5 g Eisessig angesäuert. Nach einigem Stehen wurden 55 ccm Platinkolloid (0,52 g Pt) und 30 ccm 10%iger Gummiarabicum-Lösung hinzugesetzt und hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war sehr langsam, da die Iminoverbindung durch Hydrolyse weitgehend zerlegt wurde. Um die Hydrolyse zurückzudrängen, wurden nach und nach noch 40 ccm Alkohol zur Lösung hinzugefügt, wobei das Platinkolloid ausflockte, aber noch wirksam blieb. Die berechnete Menge Wasserstoff von 4,0 Liter war in 10 Stunden aufgenommen. Nachdem wie üblich aufgearbeitet war, wurde destilliert. Auf einen Vorlauf von Cyclohexylamin, N-Heptyl-cyclohexylamin und nichtbasischen Bestandteilen folgte *N-[2-Amyl-nonyl]-cyclohexylamin* vom Siedep.$_{13}$ 200—215°. Ausbeute: 6,4 g = 25,8 Proc. der Theorie. Ein noch höhersiedender Rückstand war nichtbasischer Natur.

Saures Oxalat, Schmelzp. 153° (aus Alkohol).

0,1396 g Subst.: 0,3522 g CO_2, 0,1445 g H_2O. — 0,1356 g Subst.: 4,5 ccm N (20°, 758 mm).

$C_{22}H_{43}O_4N$ (385,46)	Ber.	C 68,52	H 11,24	N 3,64
	Gef.	„ 68,83	„ 11,58	„ 3,86.

[1]) W. H. Perkin, B. 15, 2804 (1882).

Digitized by Google

VI. *N*-[2-*Benzyl*-5-*phenyl*-*amyl*]-*cyclohexylamin.*

a) *Aus Hydrocinnamal-cyclohexylamin*: Die nichtdestillierbare Schiffsche Base[1]), aus 18 g Hydrozimtaldehyd und 14 g Cyclohexylamin dargestellt, wurde in 80 ccm Alkohol gelöst und mit 12 g Eisessig angesäuert. Nach halbstündigem Stehen wurde mit 60 ccm Platinkolloid (0,5 g Pt) und 30 ccm 10-proc. Gummiarabicum-Lösung versetzt und hydriert. Nachdem etwa die Hälfte der berechneten Wasserstoffmenge (3,2 Liter) aufgenommen war, wurden noch 25 ccm Platinkolloid (0,16 g Pt) hinzugefügt, um die zu schwach gewordene Absorption wieder anzuregen. Nach 4 Stunden war die Hydrierung mit 2,8 Liter Wasserstoffverbrauch beendet. Die Destillation nach der üblichen Aufarbeitung (IIa) lieferte als Vorlauf Cyclohexylamin und N-3-Phenylpropylcyclohexylamin[2]) (Ausbeute: 4,3 g = 15 Proc. der Theorie), sowie nichtbasische Substanzen.

Hydrochlorid des N-[3-Phenyl-propyl]-cyclohexylamins, Schmelzp. 223° (aus Wasser). Der restliche Inhalt des Kolbens siedete von 170—275° bei 9 mm, bestand aus höhermolekularen Alkoholen und *N*-[2-*Benzyl*-5-*phenyl*-*amyl*]-*cyclohexylamin* und wurde nochmals fraktioniert, wobei das oberhalb 230° Siedende gesondert aufgefangen und analysiert wurde.

0,1881 g Subst.: 0,5920 g CO_2, 0,1645 g H_2O. — 0,1666 g Subst.: 5,0 ccm N (23°, 742 mm).

$C_{24}H_{33}N$ (335,39)	Ber.	C 85,90	H 9,92	N 4,18
	Gef.	„ 85,86	„ 9,79	„ 3,38.

Wie aus dem zu niedrigen Stickstoffwert hervorgeht, ist eine restlose Trennung von Alkoholen und Amin durch fraktionierte Destillation nicht zu erreichen. Die Reindarstellung des N-[2-Benzyl-5-phenyl-amyl]-cyclohexylamins erfolgte daher über das saure Oxalat. Die Ausbeute an Amin errechnete sich hieraus zu 3,5 g = 15,7 Proc. der Theorie.

Saures Oxalat, Schmelzp. 172° (aus Alkohol).

0,1253 g Subst.: 0,3357 g CO_2, 0,0962 g H_2O. — 0,1233 g Subst.: 3,5 ccm N (21°, 765 mm).

$C_{26}H_{35}O_4N$ (425,42)	Ber.	C 73,37	H 8,29	N 3,29
	Gef.	„ 73,09	„ 8,59	„ 3,32.

b) *Aus N-[2-Benzyl-5-phenyl-penten-(2)-al-(1)]-cyclohexylamin*: Dieses Imin, hergestellt aus 29,3 g Hydrozimtaldehyd und 21,7 g Cyclohexylamin, zeigt den Siedep.$_{16}$ 265—270°. Es läßt sich nur unter Zersetzung destillieren, wobei teilweiser Zerfall in höhermolekulare Imine und Cyclohexylamin erfolgt. Ausbeute: 17,3 g = 50 Proc. der Theorie.

0,1694 g Subst.: 6,7 ccm N (22°, 754 mm).

$C_{24}H_{29}N$ (331,36) Ber. N 4,23 Gef. N 4,54.

---

[1]) K. Stickdorn, Dissertation 1930, Universität Kiel.

[2]) A. Skita u. C. Wulff, A. **455**, 24—25 (1927).

Digitized by Google

17 g Imin, in 50 ccm Alkohol gelöst und mit 6 g Eisessig angesäuert, wurden nach $^1/_2$ Stunde mit 40 ccm Platinkolloid (0,5 g Pt) und 20 ccm 10-proc. Gummiarabicum-Lösung versetzt und hydriert. In 4 Stunden war die berechnete Menge Wasserstoff (2,4 Liter) aufgenommen. Nach der üblichen Aufarbeitung (IIa) wurde destilliert. Nach einem Vorlauf von Cyclohexylamin, N-[3-Phenyl-propyl]-cyclohexylamin und niedermolekularen Alkoholen wurde wiederum ein Gemisch von höhermolekularen Alkoholen und *N-[2-Benzyl-5-phenyl-amyl]-cyclohexylamin* erhalten, welche durch Überführung des Amins in das Hydrochlorid getrennt wurden. Die Ausbeute an Amin betrug etwa 12 g = 69 Proc. der Theorie.

Hydrochlorid, Schmelzp. 169—170° (aus Alkohol).

0,1258 g Subst.: 0,3575 g CO_2, 0,1080 g H_2O. — 0,1295 g Subst.: 4,25 ccm N (20°, 758 mm).

$C_{24}H_{34}NCl$ (371,86)	Ber.	C 77,48	H 9,22	N 3,76
	Gef.	„ 77,53	„ 9,61	„ 3,81.

B. Amine aus zwei verschiedenen Aldehyden.

I. *N-[2-Methyl-butyl]-cyclohexylamin.*

a) *Aus Propanal-cyclohexylamin und Acetaldehyd*: Die Schiffsche Base, aus 12 g Propionaldehyd und 20 g Cyclohexylamin dargestellt, wurde in 50 ccm Alkohol gelöst und nacheinander mit 9 g Acetaldehyd und 20 g Eisessig versetzt. Nach kurzem Stehen wurden 30 ccm Platinkolloid (0,5 g Pt) und 20 ccm 10-proc. Gummiarabicum-Lösung hinzugefügt und hydriert. Die Wasserstoffaufnahme betrug nur 6,2 Liter (ber. 9,6 Liter), da das Platinkolloid ausflockte. Es wurde abfiltriert und das Filtrat in der üblichen Weise (A, IIa) aufgearbeitet. Die Destillation ergab zunächst Cyclohexylamin und N-Äthyl-cyclohexylamin. Sodann destillierte N-Butyl-cyclohexylamin vom Siedep.$_{14}$ 85 bis 93° (3 g) und anschließend *N-[2-Methyl-butyl]-cyclohexylamin* vom Siedep.$_{14}$ 96—101°. Ausbeute: 10 g = 29,5 Proc. der Theorie.

0,1700 g Subst.: 0,4873 g CO_2, 0,2101 g H_2O. — 0,2820 g Subst.: 20,5 ccm N (21°, 751 mm).

$C_{11}H_{23}N$ (169,25)	Ber.	C 78,03	H 13,70	N 8,27
	Gef.	„ 78,20	„ 13,83	„ 8,34.

Die letzte Fraktion (8 g) war N-[2-Methyl-amyl]-cyclohexylamin vom Siedep.$_{14}$ 110—118°.

Digitized by Google

b) *Aus N-[2-Methyl-buten-(2)-al-(1)]-cyclohexylamin*: 16 g α-Methyl-β-methyl-acrolein[1]) und 19 g Cyclohexylamin ergaben 22 g dieser Schiffschen Base vom Siedep.$_{15}$ 100—105°. Ausbeute: 70 Proc. der Theorie.

0,4495 g Subst.: 1,3136 g CO_2, 0,4640 g H_2O. — 0,1804 g Subst.: 14,1 ccm N (22°, 746 mm).

$C_{11}H_{19}N$ (165,22)	Ber.	C 79,93	H 11,59	N 8,48
	Gef.	„ 79,72	„ 11,55	„ 8,88.

16,5 g dieses Imins wurden in 50 ccm Alkohol gelöst und mit 7,5 g Eisessig angesäuert. Nach 15 Minuten wurden 35 ccm Platinkolloid (0,5 g Pt) und 20 ccm 10-proc. Gummiarabicum-Lösung zugesetzt und hydriert. Die berechnete Menge Wasserstoff (4,8 Liter) war bereits in 75 Minuten aufgenommen. Das Platin wurde ausgeflockt, die Lösung wie früher beschrieben aufgearbeitet. Die Destillation lieferte 10 g *N-[2-Methyl-butyl]-cyclohexylamin* vom Siedep.$_{15}$ 97—99°. Ausbeute: 61 Proc. der Theorie.

Hydrochlorid, Schmelzp. 234° (aus Wasser).

0,1555 g Subst.: 0,3652 g CO_2, 0,1655 g H_2O. — 0,1522 g Subst.: 9,2 ccm N (19°, 753 mm).

$C_{11}H_{24}NCl$ (205,72)	Ber.	C 64,19	H 11,76	N 6,81
	Gef.	„ 64,07	„ 11,91	„ 7,00.

Phenylharnstoff, Schmelzp. 118° (aus Alkohol).

0,1230 g Subst.: 0,3390 g CO_2, 0,1109 g H_2O. — 0,1442 g Subst.: 12,0 ccm N (20°, 758 mm).

$C_{18}H_{28}N_2O$ (288,33)	Ber.	C 74,94	H 9,79	N 9,72
	Gef.	„ 75,19	„ 10,09	„ 9,67.

II. *N-[2-Methyl-3-phenyl-propyl]-cyclohexylamin.*

a) *Aus Propanal-cyclohexylamin und Benzaldehyd*: 12 g Propionaldehyd und 20 g Cyclohexylamin, zu dem Imin vereinigt, wurden in 50 ccm Alkohol gelöst und nacheinander mit 21 g Benzaldehyd und 20 g Eisessig versetzt. Dann wurden 30 ccm Platinkolloid (0,3 g Pt) und 20 ccm 10-proc. Gummiarabicum-Lösung hinzugefügt und hydriert. Die Wasserstoffaufnahme flaute nach einiger Zeit ab und mußte durch Zusatz von 20 ccm Platinkolloid (0,13 g Pt) wieder angeregt werden. Nach $3^1/_4$ Stunden war die Hydrierung beendet. Aufnahme 8,2 Liter, ber. 9,6 Liter. (Aufarbeitung wie A, IIa). Die Destillation ergab als Vorlauf Cyclo-

[1]) A. Lieben u. S. Zeisel, M. 7, 54 (1886); B. 19, 394 (1886).

Digitized by Google

hexylamin sowie nichtbasische Substanzen. Dann siedete N-[2-Methyl-amyl]-cyclohexylamin von 108—115° bei 14 mm. Ausbeute: 10 g.

Es folgte N-Benzyl-cyclohexylamin vom Siedep.$_{14}$ 143—145° (Lit. Siedep.$_{80}$ 195°[1]). Ausbeute 9 g. Als letztes Destillat wurde *N-[2-Methyl-3-phenyl-propyl]-cyclohexylamin* vom Siedep.$_{14}$ 165—172° in einer Ausbeute von 5,1 g = 11 Proc. der Theorie erhalten.

0,1855 g Subst.: 0,5640 g CO_2, 0,1793 g H_2O. — 0,2538 g Subst.: 14,4 ccm N (22,5° 747 mm).

$C_{16}H_{25}N$ (231,29)	Ber.	C 83,05	H 10,90	N 6,06
	Gef.	„ 82,95	„ 10,82	„ 6,44.

b) *Aus N-[2 Methyl-3-phenyl-propen-(2)-al-(1)]-cyclohexylamin:* Aus 26 g α-Methyl-β-phenyl-acrolein[2]) und 17,5 g Cyclohexylamin wurden 27 g = 66,8 Proc. der Theorie an Schiffscher Base vom Siedep.$_{14}$ 168—176° erhalten.

0,2711 g Subst.: 0,8395 g CO_2, 0,2257 g H_2O. — 0,2320 g Subst.: 12,5 ccm N (21°, 749 mm).

$C_{16}H_{21}N$ (227,26)	Ber.	C 84,52	H 9,32	N 6,16
	Gef.	„ 84,48	„ 9,32	„ 6,17.

22,5 g Imin, in 50 ccm Alkohol gelöst und mit 7,5 g Eisessig angesäuert, wurden nach kurzem Stehen mit 35 ccm Platinkolloid (0,5 g Pt) und 20 ccm 10-proc. Gummiarabicum-Lösung versetzt und hydriert. Die Wasserstoffaufnahme, durch späteren Zusatz von 0,03 g Pt als Kolloid rege erhalten, war nach 3 Stunden beendet. Aufnahme 5 Liter wie berechnet. Nach der üblichen Aufarbeitung (A IIa) lieferte die Destillation 14 g = 60,5 Proc. der Theorie an *N-[2-Methyl-3-phenyl-propyl-]cyclohexylamin* vom Siedep.$_{15}$ 164—168°.

Hydrochlorid, Schmelzp. 184° (aus Alkohol).

0,1530 g Subst.: 0,4022 g CO_2, 0,1365 g H_2O. — 0,1950 g Subst.: 9,5 ccm N (22°, 749 mm).

$C_{16}H_{26}NCl$ (267,76)	Ber.	C 71,74	H 9,79	N 5,23
	Gef.	„ 71,72	„ 9,98	„ 5,56.

Phenylharnstoff, Schmelzp. 116° (aus Alkohol).

0,1399 g Subst.: 0,4040 g CO_2, 0,1107 g H_2O. — 0,1396 g Subst.: 9,6 ccm N (20°, 762 mm).

$C_{23}H_{30}ON_2$ (350,38)	Ber.	C 78,80	H 8,63	N 8,00
	Gef.	„ 78,78	„ 8,86	„ 8,03.

[1]) P. Sabatier u. A. Mailhe, C. r. **153**, 1204—1208 (1911); C. **1912**, I, 482.

[2]) Th. Hackhofer, M. **22**, 98—99 (1901); C. **1901**, I, 673.

Digitized by Google

III. *N*-[*2-Methyl-3-furyl-propenyl*]-*cyclohexylamin* nebst Dihydro- und Tetrahydro-Verbindung.

a) *Aus Propanal-cyclohexylamin und Furfurol*: Die Schiffsche Base, aus 12 g Propionaldehyd und 20 g Cyclohexylamin hergestellt, wurde in 50 ccm Alkohol gelöst und nacheinander mit 19,5 g Furfurol und 20 g Eisessig versetzt. Nach einigem Stehen wurden 30 ccm Platinkolloid (0,5 g Pt) und 30 ccm 10-proc. Gummiarabicum-Lösung hinzugefügt und hydriert. Nach 7 Stunden waren 7,36 Liter Wasserstoff absorbiert. Nach der üblichen Aufarbeitung ergab die Destillation einen Vorlauf von Cyclohexylamin und nichtbasischen Substanzen, sodann 8 g N-[2-Methyl-amyl]-cyclohexylamin vom Siedep.$_{18}$ 112—119° und N-Furomethyl-cyclohexylamin, Siedep.$_{18}$ 125—132° (3 g). Letzteres s. u. Es folgte nun die *Tetrahydro*-Verbindung des *N*-[*2-Methyl-3-furyl-propenyl*]-*cyclohexylamins* von 143—150°. Ausbeute 3,6 g = 8 Proc. der Theorie.

0,1747 g Subst.: 0,4823 g CO_2, 0,1728 g H_2O. — 0,0793 g Subst.: 4,4 ccm N (24°, 758 mm).

$C_{14}H_{25}ON$ (223,28)	Ber.	C 75,27	H 11,29	N 6,28
	Gef.	„ 75,32	„ 11,07	„ 6,36.

Dann destillierte die *Dihydro*-Verbindung dieser Base von 156—161° in einer Ausbeute von 0,3 g = 0,7 Proc. der Theorie.

0,1809 g Subst.: 0,5050 g CO_2, 0,1744 g H_2O. — 0,1460 g Subst.: 7,7 ccm N (21°, 772 mm).

$C_{14}H_{23}ON$ (221,26)	Ber.	C 75,96	H 10,48	N 6,33
	Gef.	„ 76,16	„ 10,79	„ 6,22.

Endlich siedete das *N*-[*2-Methyl-3-furyl-propenyl*]-*cyclohexylamin* selbst von 167—175° bei 18 mm. Ausbeute 3,8 g = 8,7 Proc. der Theorie.

0,2434 g Subst.: 0,6834 g CO_2, 0,2035 g H_2O. — 0,1919 g Subst.: 9,9 ccm N (22°, 753 mm).

$C_{14}H_{21}ON$ (219,25)	Ber.	C 76,66	H 9,66	N 6,39
	Gef.	„ 76,60	„ 9,36	„ 5,92.

b) *Aus N-[2-Methyl-3-furyl-propen-(2)-al-(1)]-cyclohexylamin*: Die aus 18 g α-Methyl-β-furyl-acrolein[1]) und 13 g Cyclohexylamin dargestellte

[1]) G. Schmidt, B. **14**, 574 (1881).

Digitized by Google

Schiffsche Base vom Siedep.$_{12}$ 158—162° wurde in einer Ausbeute von 28 g = 97,4 Proc. der Theorie erhalten.

0,3652 g Subst.: 1,0362 g CO_2, 0,2918 g H_2O. — 0,1918 g Subst. 11,0 ccm N (20°, 766 mm).

$C_{14}H_{19}ON$ (217,23)	Ber.	C 77,37	H 8,82	N 6,45
	Gef.	„ 77,40	„ 8,94	„ 6,73.

22 g dieses Imins, in 60 ccm Alkohol gelöst und mit 10 g Eisessig angesäuert, wurden mit 45 ccm Platinkolloid (0,5 g Pt) und 20 ccm 10-proc. Gummiarabicum-Lösung versetzt und hydriert. Die Wasserstoffaufnahme, durch späteren Zusatz von 25 ccm Platinkolloid (0,16 g Pt) rege erhalten, war nach Verbrauch von 5,56 Liter Wasserstoff beendet. Die übliche Aufarbeitung (A IIa) lieferte sämtliche Amine, wie unter a), so Cyclohexylamin, N-[2-Methyl-amyl]- und N-Furomethyl-cyclohexylamin, sowie *N-[2-Methyl-3-furyl-propenyl]-cyclohexylamin* nebst *Dihydro-* und *Tetrahydro-*Verbindung.

Die von 144—149° bei 12 mm siedende Tetrahydro-Verbindung (Ausbeute: 2,4 g = 10,75 Proc. der Theorie) ergab ein *saures Oxalat* vom Schmelzp. 165° (aus Alkohol). 0,0840 g Subst.: 0,1884 g CO_2, 0,0650 g H_2C. — 0,0502 g Subst.: 2,0 ccm N (23°, 765 mm).

$C_{16}H_{27}O_5N$ (313,31)	Ber.	C 61,31	H 8,69	N 4,47
	Gef.	„ 61,19	„ 8,66	„ 4,63.

Die Dihydroverbindung vom Siedep.$_{12}$ 155—160° wurde nur in 0,4 g Ausbeute = 1,8 Proc. der Theorie erhalten. Die Menge reichte nicht aus zur Darstellung eines Derivates.

Das N-[2-Methyl-3-furyl-propenyl]-cyclohexylamin vom Siedep.$_{12}$ 166—172° (Ausbeute: 1,6 g = 7,3 Proc. der Theorie) lieferte ein *Hydrochlorid* vom Schmelzp. 180° aus Alkohol–Äther in Kältemischung.

0,1334 g Subst.: 0,3216 g CO_2, 0,1031 g H_2O. — 0,1538 g Subst.: 7,0 ccm N (22°, 758 mm).

$C_{14}H_{22}ONCl$ (255,72)	Ber.	C 65,72	H 8,67	N 5,48
	Gef.	„ 65,77	„ 8,65	„ 5,25.

Bromtitration: 0,2557 g Hydrochlorid ($^1/_{1000}$ Mol) in 20 ccm Methylalkohol gelöst, wurden mit Brom in Chloroformlösung titriert. Als 3,2 ccm Bromlösung ($^3/_{1000}$ Mol) verbraucht waren, wurde das Jodkali-Stärkepapier gebläut. Die Bromaddition verlief im wesentlichen analog der katalytischen Hydrierung; 2 Moleküle Brom bzw. Wasserstoff wurden glatt angelagert.

Das als Nebenprodukt erhaltene N-Furomethyl-cyclohexylamin wurde aus *Furfural-cyclohexylamin* synthetisch dargestellt.

12 g Furfurol und 12,5 g Cyclohexylamin lieferten 20 g Furfural-cyclohexylamin vom Siedep.$_{18}$ 131,5—135,5°. Ausbeute: 90,3 Proc. der Theorie.

0,3070 g Subst.: 0,8374 g CO_2, 0,2286 g H_2O. — 0,2261 g Subst.: 15,3 ccm N (22°, 765 mm).

Digitized by Google

$C_{11}H_{15}ON$ (177,19)	Ber.	C 74,53	H 8,53	N 7,91
	Gef.	„ 74,41	„ 8,33	„ 7,88.

17,5 g dieses Imins, in 40 ccm Alkohol gelöst und mit 7,5 g Eisessig angesäuert, wurden mit 25 ccm Platinkolloid (0,56 g Pt) und 20 ccm 10-proc. Gummiarabicum-Lösung versetzt und der Hydrierung unterworfen. Die berechnete Menge Wasserstoff (2,4 Liter) war in $1^1/_4$ Stunde aufgenommen. Nach der üblichen Aufarbeitung (A IIa) ergab die Destillation *N-Furomethyl-cyclohexylamin* vom Siedep.$_{16}$ 123—124° in einer Ausbeute von 9 g = 50 Proc. der Theorie.

0,1393 g Subst.: 0,3770 g CO_2, 0,1215 g H_2O. — 0,2037 g Subst.: 14,1 ccm N (24°, 758 mm).

$C_{11}H_{17}ON$ (179,21)	Ber.	C 73,69	H 9,56	N 7,82
	Gef.	„ 73,83	„ 9,76	„ 7,93.

Phenylharnstoff, Schmelzp. 113° (aus Alkohol).

0,1473 g Subst.: 0,3925 g CO_2, 0,1025 g H_2O. — 0,1740 g Subst.: 14,3 ccm N (22°, 761 mm).

$C_{18}H_{22}O_2N_2$ (298,29)	Ber.	C 72,44	H 7,44	N 9,39
	Gef.	„ 72,69	„ 7,79	„ 9,52.

IV. *N-[2,2-Dimethyl-3-oxy-propyl]-cyclohexylamin.*

a) *Aus Isobutyral-cyclohexylamin und Formaldehyd*: Isobutyral-cyclohexylamin, aus 15 g Isobutyraldehyd und 20 g Cyclohexylamin dargestellt, wurde in 50 ccm Alkohol gelöst und nacheinander mit 16 g 40-proc. Formaldehyd-Lösung und 20 g Eisessig versetzt. Nach 15 Minuten unter Zusatz von 35 ccm Platinkolloid (0,5 g Pt) und 20 ccm 10-proc. Gummiarabicum-Lösung der Hydrierung unterworfen, war die Wasserstoffaufnahme mit 5,2 Liter theoretisch nach 2 Stunden beendet. Die Aufarbeitung erfolgte wie oben beschrieben. Die Destillation ergab einen Vorlauf von Cyclohexylamin und etwas N-Isobutyl-cyclohexylamin und eine Hauptfraktion von *N-[2,2-Dimethyl-3-oxy-propyl]-cyclohexylamin* vom Siedep.$_{12}$ 123—125°. Ausbeute: 25 g = 64,8 Proc. der Theorie. Beim Abkühlen erstarrte der Aminoalkohol in der Vorlage in feinen Krystallen vom Schmelzp. 38°.

0,2514 g Subst.: 0,6579 g CO_2, 0,2848 g H_2O. — 0,1921 g Subst.: 12,8 ccm N (22°, 756 mm).

$C_{11}H_{23}ON$ (185,25)	Ber.	C 71,29	H 12,51	N 7,56
	Gef.	„ 71,39	„ 12,68	„ 7,67.

b) *Aus N-[2,2-Dimethyl-propanol-(3)-al-(1)]-cyclohexylamin*: 36 g Formisobutyraldol[1]) und 35 g Cyclohexylamin ergaben den Iminoalkohol vom Siedep.$_{12}$ 108—110°. Ausbeute: 25 g = 38,7 Proc. der Theorie.

---

[1] L. Wessely, M. 21, 216—218 (1900); C. 1900, I, 1202—1203.

Digitized by Google

0,1943 g Subst.: 0,5135 g CO_2, 0,2008 g H_2O. — 0,3788 g Subst.: 24,6 ccm N (21°, 772 mm).

$C_{11}H_{21}ON$ (183,24)	Ber.	C 72,07	H 11,55	N 7,65
	Gef.	„ 72,10	„ 11,57	„ 7,66.

22 g Iminoalkohol, in 50 ccm Alkohol gelöst und mit 12 g Eisessig angesäuert, wurden mit 30 ccm Platinkolloid (0,5 g Pt) und 20 ccm 10 proc. Gummiarabicum-Lösung versetzt und hydriert. Die berechnete Menge von 2,9 Liter Wasserstoff war in $1^1/_2$ Stunden absorbiert. Nachdem wie üblich aufgearbeitet war, lieferte die Destillation 9 g des *N-[2,2-Dimethyl-3-oxy-propyl]-cyclohexylamins* vom Siedep.$_{12}$ 123—126°. Der auf diese Weise erhaltene Aminoalkohol krystallisierte gleichfalls, Schmelzp. 38°. Ausbeute: 37,8 Proc. der Theorie.

Diacetylverbindung vom Siedep.$_{16}$ 198—199° nach Liebermann[1]) dargestellt. Ausbeute aus 8 g Amin: 11 g Diacetylverbindung = 94,6 Proc. der Theorie.

0,1686 g Subst.: 0,4137 g CO_2, 0,1554 g H_2O. — 0,1825 g Subst.: 8,3 ccm N (23°, 760 mm).

$C_{15}H_{27}O_3N$ (269,31)	Ber.	C 66,87	H 10,11	N 5,20
	Gef.	„ 66,94	„ 10,31	„ 5,25.

Hydrochlorid, Schmelzp. 224° (aus Alkohol–Äther-Gemisch).

0,1495 g Subst.: 0,3270 g CO_2, 0,1483 g H_2O. — 0,1604 g Subst.: 9,3 ccm N (23°, 758 mm).

$C_{11}H_{24}ONCl$ (221,72)	Ber.	C 59,56	H 10,91	N 6,32
	Gef.	„ 59,67	„ 11,10	„ 6,67.

Phenylharnstoff, Schmelzp. 150° (aus Alkohol).

0,1765 g Subst.: 0,4600 g CO_2, 0,1494 g H_2O. — 0,1840 g Subst.: 14,8 ccm N (21°, 749 mm).

$C_{18}H_{28}O_2N_2$ (304,33)	Ber.	C 71,00	H 9,27	N 9,21
	Gef.	„ 71,10	„ 9,47	„ 9,20.

[1]) C. Liebermann und O. Hörmann, B. 11, 1619 (1878).

Digitized by Google

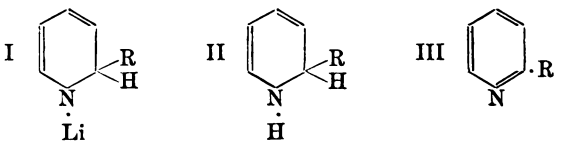
Untersuchungen über alkali-organische Verbindungen. VIII. Reaktionen zwischen Lithiumalkylen, Pyridinen und kondensierten Pyridinsystemen;

von *K. Ziegler* und *H. Zeiser*.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg.]

(Eingelaufen am 18. Dezember 1930.)

In der VII. Mitteilung über alkaliorganische Verbindungen[1]) haben wir ein neues synthetisches Anwendungsgebiet der Alkalimetall-, speziell der *Lithiumalkyle* und *-aryle* eröffnet. Die Substanzen addieren sich in sehr glatter Weise an die N=C-Bindung des Pyridins und seiner bekannten Kondensationsprodukte. Die Additionsprodukte vom Typ I, lithiumhaltige Derivate von Dihydropyridinen, sind verschiedener Umsetzungen fähig. Sie können vor allem mit Wasser Dihydrokörper II, beim Erhitzen für sich dagegen unter Abspaltung von *Lithiumhydrid* substituierte Pyridine III geben.



Die Ausdehnung dieser Reaktion auf eine Reihe von Derivaten und Verwandten des Pyridins gestattet nicht nur eine Fülle neuer oder bisher schwer zugänglicher Substanzen herzustellen, sie gab auch Anlaß zu so vielen interessanten Beobachtungen, daß wir uns seinerzeit entschlossen, nur die ersten, grundlegenden Versuche in der Pyridinreihe zu veröffentlichen und die Publikation unseres übrigen Materials bis zur Gewinnung einer besseren Übersicht über das Gesamtgebiet der neuen Reaktion zurückzustellen.

Der geeignete Zeitpunkt für eine umfassende Veröffentlichung ist an sich noch nicht gegeben. Wenn wir uns trotzdem entschließen, einen weiteren Teil unserer Versuche mitzuteilen, so geschieht es nur,

[1]) B. 63, 1847 (1930).

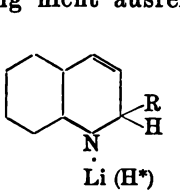
Digitized by Google

weil wir es heute für wünschenswert halten müssen, darzutun, welche selbstverständlichen und naheliegenden Folgerungen wir bereits aus unserer ersten Entdeckung gezogen haben.

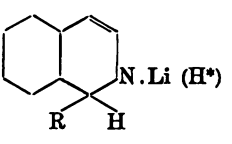
I. Pyridin, Chinolin, Isochinolin und Acridin.

Die Additionsreaktion der Lithiumalkyle läßt sich in durchaus gleicher Weise mit allen markanten Vertretern der Pyridingruppe, dem *Pyridin*, *Chinolin*, *Isochinolin* und *Acridin* verwirklichen. Dabei ist es gleichgültig, ob zur Addition ein Lithiumalkyl oder -aryl verwendet wird. Die drei erstgenannten Heterocyclen addieren die Lithiumverbindungen an der —N=C-Bindung (vgl. I, IV und V). Für das Pyridin ergab sich dies bereits früher aus seiner Umwandlung in das bekannte α-Butyl- und das ebenfalls schon beschriebene α-Phenylpyridin nach der neuen Methode. Analog lieferten Chinolin und Isochinolin die bereits bekannten 2- bzw. 1-Phenylderivate. Überdies wurde für das neu hergestellte Butylchinolin durch eine andere, unten zu besprechende Synthese die 2-Stellung des Butyls sichergestellt.

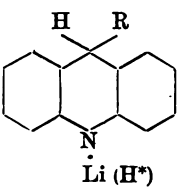
Auf die Prüfung der Frage, ob bei Pyridin und Chinolin nebenher noch 4-Derivate entstehen, haben wir einige Mühe verwandt, ohne bereits eine abschließende Antwort geben zu können. Es steht aber fest, daß die 4-Derivate höchstens wenige Procente der gesamten Reaktionsprodukte ausmachen können. Fraktionierte Krystallisation des Pikrats unseres Butylchinolins lieferte eine kleine Menge eines einheitlichen, vom Hauptprodukt sicher verschiedenen Pikrats, dessen Menge aber vorläufig zur zweifelsfreien Identifizierung nicht ausreichte.



IV



V



VI

* H statt Li in den Formeln IVa—VIa.

Das Acridin kann natürlich nur Addition an den Enden der Konjugation, d. h. in 9,10-Stellung geben (VI). Die

Digitized by Google

Zersetzung der Additionsprodukte von Butyl- und Phenyllithium an Acridin mit Wasser liefert dementsprechend das schon beschriebene *9-Butyl-* und das bereits sehr gut bekannte *9-Phenyl-9,10-dihydroacridin* (VIa, R = C_4H_9 bzw. C_6H_5).

Auch die Additionsprodukte der Lithiumalkyle an die übrigen Heterocyclen liefern, wie schon erwähnt, mit Wasser Dihydroderivate (II, IVa, Va), deren Isolierung aber nur bei den Alkyldihydrochinolinen völlig glatt und mühelos möglich ist. Wesentlich empfindlicher sind die entsprechenden Derivate des Pyridins. Die des Isochinolins nehmen eine Mittelstellung ein.

Die Spaltung der N-Lithium-2-alkyl- und -aryl-dihydropyridine (I) durch Erhitzen in Lithiumhydrid und alkyliertes (bzw. aryliertes) Pyridin war wohl die auffälligste der in unserer vorläufigen Mitteilung beschriebenen Beobachtungen. Wir konnten an Hand eines dort zu findenden Versuchs zeigen, daß der Vorgang ganz glatt und ohne jede Nebenreaktion zu verwirklichen ist.

Auffälligerweise ist diese Reaktion bei den anderen genannten Heterocyclen nicht mit gleicher Präzision durchzuführen. So gab das Additionsprodukt von Butyllithium an Chinolin (IV, R = C_4H_9) nach dem Erhitzen nur etwa 55 Proc. der Theorie an Wasserstoff, das analoge Derivat des Isochinolins 11 Proc., beim N-Lithium-9-butyl-dihydroacridin ließ sich eine Lithiumhydridbildung überhaupt nicht mehr nachweisen, obwohl die Substanz in der Hitze zersetzt wurde. Wie nicht anders zu erwarten, sind daher bei der Anwendung des Erhitzungsverfahrens die Ausbeuten an kernalkyliertem Produkt beim Chinolin mäßig, beim Isochinolin und Acridin schlecht. Wie sich die Reaktion in diesen Fällen in der Hauptsache abspielt, ist noch nicht näher untersucht worden. Vermutlich handelt es sich wenigstens beim Chinolin um eine Einwirkung des noch unzersetzten Lithiumderivats (IV) auf das bereits entstandene Alkylchinolin, vielleicht im Sinne einer Synthese nach Tschitschibabin. Dafür spricht, daß man die Bildung von Lithiumhydrid beim Erhitzen völlig zum Verschwinden

Digitized by Google

bringen kann, wenn man von vornherein einen Überschuß von Chinolin anwendet.

Die gewisse Ausnahmestellung, die das *Pyridin* hier offenbar einnimmt, hängt vermutlich damit zusammen, daß in ihm der „aromatische" Charakter des Ringsystems am wenigsten gestört und seine Reaktionsfähigkeit im Vergleich mit seinen Verwandten herabgemindert ist. Bei den Temperaturen, bei denen die Abspaltung von Lithiumhydrid bereits sehr rasch eintritt, vermag das Pyridinsystem offenbar noch nicht auf die lithiumhaltigen ersten Reaktionsprodukte einzuwirken.

In einzelnen Fällen fanden wir auch bei Chinolin- und Isochinolin-Derivaten eine überraschende Beständigkeit der lithiumhaltigen Additionsprodukte. Die Erscheinung ist den ersten vorläufigen Resultaten nach an das Vorhandensein aromatischer Substituenten gebunden, worüber näheres im experimentellen Teil zu finden ist.

Der praktische Wert der thermischen Spaltung dieser Substanzen lag in der Möglichkeit, in sehr bequemer Weise *Kernalkylierungen* und *-arylierungen* durchführen zu können. Hiermit scheint es demnach bei allen besprochenen Heterocyclen außer beim Pyridin schlecht bestellt zu sein. Glücklicherweise ist dies nicht der Fall. Vom *Chinolin*, *Isochinolin* und *Acridin* können ja, wie besprochen, die Dihydroprodukte glatt und quantitativ hergestellt werden. Deren Dehydrierung ist aber eine Aufgabe, die von früheren Autoren längst gelöst ist. *Alkyldihydrochinoline* und *Isochinoline* werden durch Kochen mit *Nitrobenzol* in etwa 80-proc. Ausbeute in die echten Chinoline und Isochinoline umgewandelt. Die Reaktion ist in wenigen Augenblicken beendet, was sich leicht feststellen läßt, da die Dihydroprodukte mit Pikrinsäure prächtig rote Molekülverbindungen, die dehydrierten Basen dagegen gelbe Salze liefern. *2-Arylchinoline* und *1-Arylisochinoline* bilden sich aus den Dihydroprodukten allem Anschein nach schon spontan durch Dismutationsvorgänge. In *reiner* Form haben wir hier wenigstens die hydrierten Typen noch nicht gefaßt. Zur Vervollständigung der Dehydrierung kochen wir aber auch hier mit Nitro-

Digitized by Google

benzol, wobei sich dann die arylierten Stammtypen ganz besonders glatt bilden.

Die Dehydrierung der *9-Alkyl-* und *Aryl-9,10-dihydroacridine* endlich gelingt sehr gut mit Quecksilberoxyd in Alkohol, ein Verfahren, das wir gleichfalls von älteren Autoren übernommen haben.

Es trifft sich sehr günstig, daß in der Pyridinreihe, wo die Dihydrokörper sehr empfindlich sind, gerade die thermische Spaltung der Lithiumverbindungen besonders gut verläuft. Dadurch ergänzen sich die beiden beschriebenen Verfahren der Kernalkylierung und -arylierung auf das Beste.

In unserer ersten vorläufigen Mitteilung haben wir bereits die Stellung besprochen, die unsere neue Reaktion innerhalb der bekannten Umsetzungen metallorganischer Verbindungen vermutlich einnimmt. Wir betonten vor allem, daß sich in dieser Beziehung die Lithiumalkyle wohl nur *graduell* von den Magnesiumverbindungen unterscheiden. Dies hat inzwischen eine sehr erwünschte Bestätigung durch Bergstrom und Mc. Allister[1]) erfahren. Sie konnten ähnliche Alkylierungen, wie wir sie beschrieben haben, durch Erhitzen von Pyridin, Chinolin und Isochinolin mit Grignardschen Verbindungen im Autoklaven auf 150° durchführen. Der präparative Vorzug der Lithiumverbindungen liegt auf der Hand.

Weiter haben E. Bergmann, O. Blum-Bergmann und v. Christiani[2]) kürzlich über Resultate berichtet, die sie bei der Einwirkung verschiedener Li-aryle auf *Isochinolin* und *Acridin* gewonnen haben. Wir begrüßen diese Publikation, denn sie gestattet uns einige Kürzungen im experimentellen Teil vorliegender Arbeit. Im übrigen haben wir zu ihrer Veröffentlichung wenig zu bemerken. Höchstens vielleicht, daß wir nicht ganz einverstanden sind mit der Weise, in der die genannten Autoren das Verhältnis ihrer Versuche zu unserer ersten Mitteilung auf diesem Gebiet zu charakterisieren versuchen. Sie glauben, daß ihre Versuche an die unsrigen „*erinnerten*". Wir möchten meinen, daß die von ihnen durchgeführten Reaktionen der Art nach mit der von uns entdeckten und bereits genau beschriebenen Reaktion *identisch* sind. Oder man müßte einen wesent-

[1]) Am. Soc. 52, 2845 [1930]. [2]) A. 483, 80 [1930].

Digitized by Google

lichen Unterschied darin sehen, daß sie gerade mit den beiden Vertretern der Pyridingruppe gearbeitet haben, deren Verhalten wir in unsrer ersten Mitteilung zufällig noch nicht beschrieben hatten.

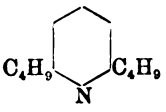
Die präparative Auswertung unserer Beobachtungen für diesen oder jenen Zweck geben wir gern frei, möchten uns aber die systematische Durcharbeitung des Gebiets unter verschiedenen Gesichtspunkten für die nächste Zeit vorbehalten.

II. Substituierte Pyridinsysteme.

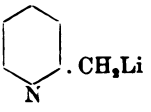
Nach dem Studium des Verhaltens der Stammsubstanzen erwarteten wir von der Untersuchung der Substitutionsprodukte zunächst nur eine weitere Bestätigung unseres soeben auseinandergesetzten Reaktionsschemas. In der Tat lagen unsere ersten Ergebnisse auch in dieser Richtung: Erneute Einwirkung von Butyllithium auf α-Butylpyridin (III, R = C_4H_9) mit anschließendem Erhitzen führte unter Lithiumhydridabspaltung zu einer Base, in der unzweifelhaft ein Dibutylpyridin, vermutlich das α, α'-Derivat (VII), vorlag. Ein Unterschied in der Reaktionsfähigkeit des Pyridins und Butylpyridins war nicht festzustellen.

Der Versuch einer Übertragung der Reaktion auf verschiedene lithiumorganische Verbindungen und verschiedene Homologe des Pyridins und Chinolins, vor allem das α-Picolin und Chinaldin lehrte uns jedoch, daß je nach den verwandten Komponenten auch ein ganz anderer Reaktionsverlauf in den Vordergrund treten kann. Lithiumphenyl beispielsweise liefert mit den beiden genannten Pyridin- bzw. Chinolinderivaten vornehmlich unter Substitution eines Wasserstoffatoms gegen Lithium *α-Picolyl-* (VIII bzw. VIIIa) und *Chinaldyl-lithium* (X bzw. Xa). Nebenher entsteht natürlich Benzol. Ähnlich wirkt *Lithiummethyl*, das auch in seinem sonstigen Verhalten überraschende Analogien zum Lithiumphenyl aufweist. So ist es wie dieses wochenlang in ätherischer Lösung haltbar und seine Reaktionsfähigkeit erscheint in mancher Hinsicht gegenüber den anderen homologen Lithiumverbindungen herabgesetzt.

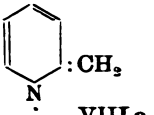
Digitized by Google



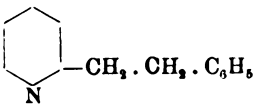
VII



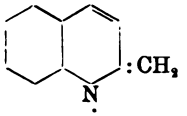
VIII



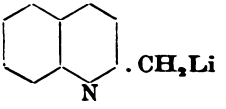
VIII a



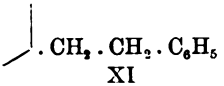
IX



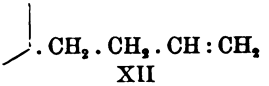
Xa



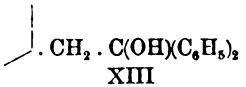
X



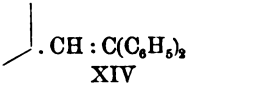
XI



XII



XIII



XIV

An sich ist die Substituierbarkeit von Wasserstoffatomen des Picolins und Chinaldins durch Lithium mittels lithiumorganischer Verbindungen nichts besonders Auffälliges, ist doch die Beweglichkeit der Wasserstoffatome der Methylgruppen lange bekannt. Sie ist die Triebfeder der zahlreich möglichen, in der Literatur beschriebenen Kondensationsreaktionen mit Benzaldehyd, Formaldehyd, Phtalsäureanhydrid usw. Was wir bemerkenswert finden, ist die Tatsache, daß hier je nach der Art der Lithiumalkyle und Pyridinderivate bald der eine, bald der andere Reaktionsverlauf in erster Linie eintritt. Es scheint uns dies auf Unterschiede im Feinbau der genannten Substanzen hinzudeuten, die einer näheren Untersuchung wert sind.

Dies gilt auch für das Konstitutionsproblem der Alkalimetallsubstitutionsprodukte des *Picolins* und *Chinaldins*, das wir durch die Wiedergabe der *zwei* Formelpaare VIII und VIIIa, X und Xa zur Diskussion gestellt haben. Sicherlich sprechen gewichtige Gründe dafür, anzunehmen, daß das Alkalimetall, wenn es die Möglichkeit hat, sich mit Stickstoff zu verbinden, diese Möglichkeit auch ausnutzt. Dies kann jedoch nur unter Aufhebung des „aromatischen" Pyridinsystems geschehen, und man wird es daher immerhin für

Digitized by Google

denkbar halten müssen, daß der Widerstand gegen die Umlagerung der Doppelbindungen größer ist, als der eventuelle Energieunterschied zwischen der Bindung des Metalls an Kohlenstoff und Stickstoff.

Alle von uns bisher mit Sicherheit aufgeklärten Reaktionen der Lithiumverbindungen des Picolins und Chinaldins verlaufen im Sinne C—Li-Formeln (VIII und X). Wir nennen hier vor allem die Einwirkung von Halogenalkylen, die bisher stets zu einer Alkylierung in den Methylgruppen geführt hat. Aus Lithiumchinaldyl (X bzw. Xa) entsteht so mit Propylbromid dasselbe Butylchinolin, wie man es aus dem Anlagerungsprodukt von Butyllithium an Chinolin erhalten kann, womit gleichzeitig die Konstitution dieses letzteren als 2-Derivat erwiesen ist. Wir erwähnen weiter die bereits bekannten *2-(β-Phenyläthyl)-pyridin* (IX) und *-chinolin* (XI), die man aus *Picolyl-* bzw. *Chinaldyllithium* mittels Benzylchlorid leicht erhalten kann, sowie ein aus der letztgenannten Lithiumverbindung mit Allylchlorid neu hergestelltes *2-[Buten-(3)-yl]-chinolin* (XII). Diese Reaktionen, die recht glatt verlaufen, bedeuten einen neuen Weg zu *α* (und *γ*?) substituierten Pyridinen und Chinolinen, der die direkte Einführung von Substituenten in Pyridin und Chinolin mittels der Lithiumalkyle in mancher Hinsicht zu ergänzen vermag. An Substanzen mit Carbonylgruppen lagern sich die neuen Lithiumverbindungen wie Magnesiumhalogenalkyle an. So sind von uns beispielsweise aus Chinaldyllithium und Benzophenon das *1,1-Diphenyl-2-[chinolyl-(2)]-äthanol* (XIII) und daraus durch Wasserabspaltung das *2-(β,β-Diphenylvinyl)-chinolin* (XIV) erhalten worden. Die mannigfaltige synthetische Verwendbarkeit dieser neuen alkaliorganischen Verbindungen leuchtet ohne weiteres ein. Mit ihrem weiteren Ausbau nach verschiedenen Richtungen hin sind wir selbstverständlich beschäftigt.

Wir werden es uns vor allem angelegen sein lassen nach Reaktionen und Reaktionsbedingungen zu suchen, die vielleicht zu N-Derivaten im Sinn der tautomeren Formeln (VIIIa und Xa) führen. Gelingt es, derartige Umsetzungen sicher zu verwirklichen, so würde dies trotz der Einheit-

Digitized by Google

lichkeit des Verlaufs der eben beschriebenen Reaktionen die Richtigkeit der N—Li-Formeln beweisen, da man dann eine völlige Analogie zum Verhalten des Acetessigesters hätte. In dieser Richtung scheint uns bisher lediglich das Verhalten der neuen Lithiumverbindungen gegen Kohlendioxyd zu weisen. Die Substanzen reagieren sehr rasch mit diesem Gas unter Entfärbung und Abscheidung eines weißen Lithiumsalzes. Bei der Aufarbeitung wird aber keine *Carbonsäure*, sondern im wesentlichen *Picolin* bzw. *Chinaldin* erhalten. Das spricht für die primäre Bildung von *N-Carbonsäuren*. Endgültiges möchten wir hier aber erst nach völligem Abschluß unserer diesbezüglichen Versuche mitteilen.

Um nicht wieder, wie in unserer ersten vorläufigen Veröffentlichung, die Derivate des *Isochinolins* und *Acridins* zu übergehen, erwähnen wir noch, daß sich das 9-Methylacridin dem Picolin und Chinaldin analog verhält. Wir machen hierüber im experimentellen Teil einige Angaben. Das 1-Methyl-isochinolin haben wir bisher noch nicht untersucht.

Ein paar Worte seien noch über das Verhalten der *phenyl*-substituierten Substanzen gegenüber organischen Lithiumverbindungen gesagt. Zwischen 9-Phenyl-acridin und Lithiumphenyl konnten wir eine Vereinigung bisher noch nicht erzwingen, ebensowenig, wie dies E. Bergmann, O. Blum-Bergmann und v. Christiani vermocht haben. Auch das 2-Phenyl-chinolin addiert diese Lithiumverbindung nur sehr träge.

Wir bemerken noch, daß im hiesigen Institut auch die Bearbeitung der Reaktionen zwischen Lithiumverbindungen und rein carbocyclischen aromatischen Systemen, z. B. dem Anthracen im Gange ist. Und zwar sind diese Versuche nicht angeregt worden durch eine etwa zwischen diesem Kohlenwasserstoff und dem Acridin zu konstruierende Analogie, sie sind vielmehr die Fortsetzung der von dem einen von uns zusammen mit K. Bähr[1]) schon vor 3 Jahren erschlossenen Reaktionen.

Beschreibung der Versuche.

Chinolin und Lithiumbutyl.

15 g völlig farbloses, frisch destilliertes Chinolin werden allmählich mit 88 ccm einer 1,32 n-Lösung von Lithiumbutyl in Benzol vermischt. Die auftretende lebhafte Er-

[1]) B. 61, 253 und zwar besonders 255, 256, 261 (1928).

Digitized by Google

wärmung wird durch Kühlung gemäßigt. Je nach der Sorgfalt der Kühlung färbt sich die Mischung gelb bis rotbraun. Die Lösung des Additionsprodukts kann sofort mit Wasser behandelt und aufgearbeitet werden. Destillation im Vakuum (Siedep. 128° bei 0,06 mm, 160—162° bei 14 mm) liefert das *2-Butyl-1,2-dihydrochinolin* (IVa, R=C_4H_9) als fast farbloses Öl in einer Ausbeute von 19—20 g = 90 Proc. der Theorie.

3,620 mg Subst.: 11,070 mg CO_2, 2,950 mg H_2O.

$C_{13}H_{17}N$ Ber. C 83,4 H 9,1 Gef. C 83,4 H 9,12.

$d_4^{20,6}$ 0,9961, d_4^{20} 0,997, n_α 1,56959, n_{He} 1,57693, n_β 1,59626 bei 20,6°. — n_α^{20} 1,5699, n_{He}^{20} 1,5772.

$C_{13}H_{17}N^{II}F_4$ $E\Sigma_\alpha + 1{,}31$, $E\Sigma_{He} + 1{,}44$, $E\Sigma_\beta - \Sigma_\alpha + 73$ Proc.

Beim Schütteln mit Luft findet keine direkt merkliche Autoxydation unter Erwärmung statt (vgl. weiter unten das andere Verhalten des Butyldihydroisochinolins). Die Substanz verträgt Lösen in Mineralsäuren, auch in konz. Schwefelsäure. Sie kann aus diesen Lösungen durch Alkalien unverändert wieder abgeschieden werden. Eine rasche und gründliche Verharzung findet jedenfalls nicht statt. Mit Pikrinsäure fällt in alkoholischer Lösung ein tief rotes Pikrat, das nach vorheriger Gelbfärbung bei etwa 140° um 160° schmilzt.

2-Butyl-chinolin durch thermische Zersetzung des N-Lithium-dihydro-butylchinolins.

Wir haben eine ganze Serie von Versuchen angestellt, um durch Variation von Temperatur und Erhitzungsdauer die Abspaltung von Lithiumhydrid möglichst glatt zu gestalten. Es zeigte sich, daß weitgehend unabhängig von den äußeren Einflüssen stets maximal 50—60 Proc. der richtigen Menge Lithiumhydrid gefunden werden, so daß wir hier nur einige wenige Versuche anzuführen brauchen.

Die Substanzen wurden in Stickstoffröhren gemischt, die Röhren zugeschmolzen und erhitzt. Schließlich wurden die Röhren in der Kälte geöffnet (kein Überdruck vorhanden), das Lithiumhydrid durch Wasser zersetzt und der Wasserstoff in einem Meßzylinder über

Digitized by Google

Wasser und einer dünnen Schicht Benzol aufgefangen, um definierte Sättigungsverhältnisse im Gasraum zu erhalten.

5 g Chinolin, 26,7 ccm 1,45 n-Lithiumbutyl, 1 Stunde auf 100°, gaben 503 ccm H_2 (0°, 760 mm) = 58 Proc. der Theorie. Dieselben Mengen, 3 Stunden auf 100° erhitzt, gaben 480 ccm H_2 (0°, 760 mm) = 55 Proc. der Theorie..

Die Reaktionsprodukte einer Reihe derartiger Versuche wurden vereinigt und im Vakuum destilliert. Das *Butylchinolin* siedet zwischen etwa 147 und 156° unter 12 mm ab, im Kolben bleibt ein schwer flüchtiger, harziger Rückstand, von dem ein Teil im Hochvakuum noch bis zur Siedetemperatur 210° abgetrieben werden kann. Nochmalige Rektifikation des Butylchinolins liefert ein schwach gelbliches Öl vom Siedep. 147—151° bei 12 mm. Nach der Reinigung über das Pikrat lag der Siedepunkt bei 153° unter 14 mm. Die Substanz riecht — anders als Chinolin — sehr angenehm. Die Ausbeute ist bei diesem Verfahren mäßig (40—50 Proc. der Theorie).

0,1256 g Subst.: 13,50 ccm $^n/_{20}$-H_2SO_4 (nach Ter Meulen).

$C_{13}H_{15}N$ Ber. N 7,55 Gef. N 7,53.

$d_2^{21,2}$ 1,0018, d_4^{20} 1,003, n_α 1,56932, n_{He} 1,57602, n_β 1,59356, n_γ 1,60995 bei 21,2°. n_α^{20} 1,5699, n_{He}^{20} 1,5766.

$E\Sigma_\alpha + 1{,}10$, $E\Sigma_{He} + 1{,}18$, $E\Sigma_\beta - \Sigma_\alpha + 52$ Proc., $E\Sigma_\gamma - \Sigma_\alpha + 58$ Proc.

Um zu entscheiden, ob das rohe Butylchinolin auch das 4-Derivat enthält, versetzte man 17,3 g des bei 147—151° (12 mm) siedenden Produkts heiß mit einer in der Kälte gesättigten Lösung von 21,2 g Pikrinsäure in Alkohol. Beim Erkalten schied sich ein gelbes Pikrat ab (28 g), das bei 161° schmolz und dessen Schmelzpunkt nach weiterem Umkrystallisieren aus Alkohol konstant bei 162—163° lag. Aus der Mutterlauge schied sich nach einigem Stehen ein Pikrat vom Schmelzpunkt 142° ab, das sich als etwa doppelt so leicht löslich erwies wie die Substanz vom Schmelzp. 162—163°. Weitere ähnlich schmelzende Pikratfraktionen lieferte die nochmalige Aufarbeitung der Mutterlaugen sowie die des Filtrats von der Umkrystallisation des hochschmelzenden Pikrats. Im ganzen konnten schließlich 1,7 g des reinen, nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 145° schmelzenden zweiten Pikrats gewonnen werden. Die folgenden Analysen zeigen, daß die beiden Salze isomer sind.

Hochschmelzendes Pikrat: 4,700 mg Subst.: 0,549 ccm N_2 (17°, 753 mm).

Digitized by Google

Niedrigschmelzendes Pikrat: 4,170 mg Subst.: 0,498 ccm N_2 (17°, 751 mm).

$C_{19}H_{18}N_4O_7$ Ber. N 13,6 Gef. N 13,62, 13,90.

Das Pikrat vom Schmelzp. 162—163° ist identisch mit dem Pikrat des aus Chinaldin hergestellten Butylchinolins (vgl. weiter unten). Es ist also das 2-Derivat. Aus ihm wurde die reine Base von den oben wiedergegebenen Eigenschaften erhalten. Das Pikrat vom Schmelzp. 145° ist vermutlich das Salz des 4-Derivats.

2-Butylchinolin durch Dehydrierung des Dihydrokörpers.

Das weiter oben beschriebene Dihydro-butylchinolin wird, am besten ohne vorherige Destillation, etwa im fünffachen Volumen Nitrobenzol gelöst und gekocht. Die zunächst dunkelorange gefärbte Mischung hellt sich rasch auf, es entwickelt sich Wasserdampf, und nach wenigen Minuten gibt eine mit alkoholischer Pikrinsäure versetzte Probe bereits ein rein gelbes Pikrat. Nach dem Erkalten und eventuellen Verdünnen mit Äther zieht man die basischen Bestandteile mit Salzsäure aus und isoliert sie in üblicher Weise. Wegen der erheblichen Siedepunktsdifferenz gelingt die Trennung vom entstandenen Anilin durch eine einfache Destillation. Unter gewöhnlichem Druck siedet die Substanz bei 282—283°. Die Ausbeute beträgt etwa 70—80 Proc. der Theorie, auf das als Ausgangsmaterial verwandte Chinolin berechnet. Zur präparativ ergiebigen Alkylierung des Chinolins kommt daher lediglich dieses Verfahren der Dehydrierung in Betracht.

Chinolin und Lithiumphenyl.

Die Vereinigung von Chinolin und Lithiumphenyl vollzieht sich in ätherischer Lösung schon in der Kälte innerhalb weniger Augenblicke. Das Additionsprodukt fällt als gelbes Krystallpulver aus. Um die thermische Zersetzung zu studieren, schmolz man einen Ansatz aus 3,06 g Chinolin und 24,6 ccm 0,96 n $Li.C_6H_5$ in eine Röhre ein und erhitzte eine Stunde lang auf 100°. Unter diesen Umständen war das

Digitized by Google

analoge Produkt aus Lithiumbutyl bereits völlig zersetzt. Im vorliegenden Falle ging das zuerst abgeschiedene gelbe Pulver in der Hitze fast völlig wieder in Lösung und krystallisierte beim Erkalten in schönen großen gelben Nadeln unverändert wieder aus. Nach dem Öffnen der Röhre entwickelte sich mit Wasser kein Wasserstoff. Das Ergebnis war das gleiche, als vor dem Erhitzen auf 100° der Äther verdampft und gegen Benzol ersetzt wurde. Beim Erhitzen auf 150° tritt unter Violettfärbung allem Anschein nach tiefgreifende Zersetzung ein. Die Bildung von Lithiumhydrid ließ sich aber zum Schluß nicht nachweisen.

Zersetzt man das Additionsprodukt von Lithiumphenyl an Chinolin mit Wasser, so hinterbleibt nach dem Verdampfen des Lösungsmittels ein dickes, farbloses oder schwach gelbliches harziges Öl, das mit alkoholischer Pikrinsäure ein tief rotes Pikrat gibt, also sicher noch wesentliche Mengen des *Dihydrophenylchinolins* enthält. Löst man dieses aber in Äther und zieht mit verdünnter Mineralsäure aus, so geht in diese ein echtes Chinolin hinein, das ein gelbes Pikrat liefert, während der Äther sich mit Pikrinsäure auch weiterhin rot färbt. Offenbar liegt in dem rohen Reaktionsprodukt also bereits ein Gemisch von Phenyl-chinolin mit seinem Dihydroderivat vor, das sich durch Dismutations- oder Autoxydationsvorgänge gebildet haben dürfte. Wir lösen dieses Gemisch im fünffachen Volum Nitrobenzol und kochen wenige Minuten. Dann ziehen wir die Base mit Säuren aus und erhalten schließlich aus 24,7 g Chinolin ein bereits recht reines Rohprodukt des Phenylchinolins in quantitativer Ausbeute (38—39 g). Umkrystallisation aus Alkohol liefert reines 2-Phenyl-chinolin vom Schmelzp. 83—84° (Literatur 83°). Beim wiederholten Einengen der Mutterlaugen werden weitere Mengen des fast richtig schmelzenden 2-Derivats erhalten. Erst in den letzten Endlaugen scheint sich eine kleine Menge einer niedriger schmelzenden Substanz anzureichern. Die vielleicht mögliche Herausarbeitung des 4-Phenylchinolins Schmelzp. 61—62°) haben wir einstweilen zurückgestellt.

Digitized by Google

Isochinolin und Lithiumbutyl.

Man läßt unter guter Kühlung 20 g reinstes Isochinolin allmählich in 118 ccm 1,31 n-Lösung von Lithiumbutyl in Benzol tropfen. Nach kurzer Zeit erstarrt die Mischung zu einem Krystallbrei des Additionsproduktes (V, R=C_4H_9). Die Zersetzung mit Wasser und weitere Aufarbeitung hat in einer Stickstoffatmosphäre zu geschehen, da das *Dihydro-1-butylisochinolin* sehr autoxydabel ist. Die reine Substanz erwärmt sich beim Schütteln mit Luft und verdickt sich. Sie läßt sich im übrigen im Hochvakuum destillieren (Siedepunkt etwa 135° bei 0,4 mm). Mit Säuren verharzt sie sofort. Wir haben den Körper seiner Empfindlichkeit wegen nicht näher untersucht, sondern ihn im allgemeinen ohne Destillation nach dem Wegsaugen des Lösungsmittels im Vakuum im Stickstoffstrom direkt durch Kochen mit Nitrobenzol dehydriert. Aus den oben angegebenen Mengen bekommt man so schließlich 20 g = 70 Proc. der Theorie *1-Butylisochinolin.*

Die Substanz siedet bei 154—157° unter 14 mm bzw. bei 283 bis 284° unter gewöhnlichem Druck.

4,200 mg Subst.: 0,285 ccm N_2 (17°, 754 mm).

$C_{13}H_{15}N$ Ber. N 7,55 Gef. N 7,92.

Das *Pikrat* des 1-Butyl-isochinolins schmilzt bei 185,5°.

4,940 mg Subst.: 0,588 ccm N_2.

$C_{19}H_{18}N_4O_7$ Ber. N 13,6 Gef. N 13,85.

Bei einem Versuch der thermischen Zersetzung des primären Additionsproduktes lieferten 5 g Isochinolin + 25 ccm 1,41 n-Lithiumbutyl in Benzol 2—3 Stunden auf 100° erhitzt bei der Zugabe von Wasser 87 ccm H_2 (0°, 760 mm), statt der berechneten 787.

Isochinolin und Lithiumphenyl.

Auch hier ist das Additionsprodukt gegen Erhitzen recht beständig. Es krystallisiert nach einstündigem Erwärmen beim Erkalten aus dem Äther wieder unverändert aus. Nach dem Zersetzen mit Wasser schien auch hier wie beim entsprechenden Versuch mit Chinolin bald eine spontane Bildung des wasserstoffärmeren echten Isochinolins einzutreten. Wir dehydrierten daher die gesamte

Digitized by Google

Substanz — ein dickes Öl — durch Erhitzen mit Nitrobenzol. Die übliche Aufarbeitung lieferte dann mit vorzüglicher Ausbeute ein sehr gut krystallisierendes Produkt, das bereits im rohen Zustand wesentlich höher schmolz, als in der Literatur angegeben ist (87—88°). Durch Umkrystallisieren aus einem Gemisch von Toluol und Petroläther wird die Substanz in prächtig glänzenden Säulen vom konstanten Schmelzp. 97° erhalten. E. Bergmann und seine Mitarbeiter, die keine besondere Dehydrierung in ihren Arbeitsgang einschalteten, erhielten an dieser Stelle lediglich ein unreines Präparat vom Schmelzp. 80°. Das Pikrat zeigte den in der Literatur[1]) angegebenen Schmelzp. 165°, so daß am Vorliegen des 1-Derivates nicht gezweifelt werden kann.

Die schon genannten Autoren haben auch noch Isochinolin und p-Anisyl-lithium zusammengelagert. Bei etwaigen Wiederholungen dieses Versuchs wird man zweckmäßig eine Dehydrierung einschalten.

Versuche mit Acridin.

Es ist unnötig, wie dies E. Bergmann und Mitarbeiter im Falle der Vereinigung von Acridin mit Lithiumphenyl getan haben, das Reaktionsgemisch 24 Stunden lang zu schütteln, da sich die beiden Komponenten unter deutlicher Erwärmung bereits in wenigen Minuten zusammenlagern. Dasselbe gilt für die von uns bisher allein ausgeführte Addition von Lithiumbutyl an Acridin, wo die Erwärmung sehr beträchtlich ist. Wenn man weiter genau titrierte Lösungen der lithiumorganischen Komponenten anwendet, lassen sicht leicht Bedingungen treffen, unter denen kein Acridin unverändert als störende Verunreinigung zurückbleibt.

Für das *9-Butyl-9,10-dihydro-acridin* (VIa, R=C_4H_9) finden wir den Schmelzp. 103°. Bernthsen, der die Substanz bereits vor Jahrzehnten hergestellt hat, gibt 98—100° an.

Die Dehydrierung der arylierten und alkylierten Dihydroacridine gelingt außerordentlich glatt, wenn man die Substanzen in siedendem Alkohol mit etwas mehr als der berechneten Menge Quecksilberoxyd kocht. Nach dem Abfiltrieren vom Quecksilber krystallisieren die Acridine meist direkt aus.

Substituierte Pyridinsysteme und Lithiumalkyle.

2-Butyl-pyridin und Lithiumbutyl.

5 g α-Butyl-pyridin[2]) vermischte man vorsichtig unter guter Kühlung mit 40,2 ccm 0,92 n-Lithiumbutyl in Benzol.

[1]) B. **43**, 2388 (1910); **60**, 392 (1927). [2]) B. **63**, 1849 (1930).

Digitized by Google

Die Lösung färbte sich schwach rot. Zur Zersetzung erhitzte man 1 Stunde lang im zugeschmolzenen Rohr auf 100°. Es hatte sich dann Lithiumhydrid als sehr feine Trübung abgeschieden. Die Zersetzung mit Wasser lieferte 561 ccm H_2 (0°, 760 mm) = 67 Proc. der Theorie. Die Destillation des Reaktionsprodukts im Vakuum (14 mm) ergab die Fraktionen 90—118° (2 g) und 118—135° (3 g). Die zweite Fraktion besteht in der Hauptsache aus *Dibutylpyridin*, das durch weitere Fraktionierung bei gewöhnlichem Druck schließlich rein vom Siedep. 243—244° erhalten wird. Die Rotfärbung beim Mischen, die Ausbeute an Wasserstoff und das Ergebnis der präparativen Aufarbeitung machen es wahrscheinlich, daß neben der Addition auch teilweise eine Substitution des Butylpyridins durch Lithium stattgefunden hat.

3,270 mg Subst.: 0,208 ccm N_2 (19°, 750 mm).

$C_{13}H_{21}N$ Ber. N 7,32 Gef. N 7,34.

Zur weiteren Charakterisierung wurde das *Platinchloriddoppelsalz* hergestellt. Die gelben Krystalle schmelzen bei 192,5—193° unter Zersetzung.

4,100 mg Subst.: 1,014 mg Pt.

$(C_{13}H_{21}N.HCl)_2PtCl_4$ Ber. Pt 24,62 Gef. Pt 24,60.

Chinaldyl-lithium (X bzw. Xa).

Tropft man 15,02 g reinstes, frisch destilliertes Chinaldin in 100 ccm 1,04 n-Lithiumphenyl-Lösung ein, so färbt sich die Lösung rotbraun und siedet bei flotter Zugabe in kurzer Zeit auf. Nach mehrstündigem Stehen arbeiteten wir 20 ccm des Reaktionsgemisches durch Zugabe von Wasser auf. Wir erhielten reichlich 2 g ohne jeden Rückstand konstant bei 240—242° siedendes Chinaldin, das zur Sicherheit noch durch sein bei 195° schmelzendes Pikrat identifiziert wurde (Mischprobe). Es hatte somit lediglich Substitution und keine Addition stattgefunden.

Der Rest des Chinaldyl-lithiums wurde mit Propylbromid in geringem Überschuß versetzt. Unter lebhafter Erwärmung spaltete sich Lithiumbromid ab. Die Reaktion verläuft jedoch nicht momentan, sondern erfordert merkliche Zeit.

Digitized by Google

Die Aufarbeitung ergab in guter Ausbeute *2-Butyl-chinolin,* das in allen seinen Eigenschaften, auch im Schmelzpunkt des Pikrats (162/63°), mit dem weiter oben schon beschriebenen, auf andere Weise erhaltenen Präparat übereinstimmte. Nebenbei entstehen jedoch auch geringe Mengen höher siedender Produkte, vielleicht Di- und Tripropyl-chinaldine, die sich in komplizierteren Sekundärreaktionen bilden können.

Für weitere Umsetzungen stellten wir uns aus 500 ccm derselben Lithiumphenyl-Lösung und 78,5 g Chinaldin eine neue Lösung von Chinaldyllithium her und verwandten je 100 ccm zu den folgenden Versuchen. Es ist jedoch sicher zweckmäßiger, die Substanz jeweils in kleineren Mengen frisch herzustellen, da das Lithium-chinaldyl im Verlaufe einiger Tage sich aus der Lösung in Form großer prächtiger Krystalle von der Farbe des Kalium-bichromats teilweise abscheidet.

Es wurden dargestellt:

1. Mit *Benzylchlorid: 2-(β-Phenyl-äthyl)-chinolin* (XI).

Die Base wird nach dem Behandeln des Reaktionsgemisches mit Wasser mit Säuren ausgezogen und schließlich destilliert. Die Hauptfraktion (12,7 g) siedet bei 214—219° unter 14 mm. Sie erstarrt nach kurzem Stehen und wird aus nicht zu wenig Petroläther unter Abkühlen auf — 20° umkrystallisiert. Sie schmilzt dann bei 28°. Nach der Literatur[1]) soll der Körper „gegen 30°“ schmelzen. Den Schmelzpunkt des Pikrats fanden wir zu 132°. (Lit. „gegen“ 130°.)

2. Mit *Allylchlorid*: *2-(Buten-(3)-yl)-chinolin.*

Auch hier entstanden scheinbar nebenher gewisse Mengen höher allylierter Produkte. Bei der Destillation wurden die Fraktionen 136—144, 144—160 und > 160° aufgefangen (14 mm). Die reichliche Mittelfraktion siedete bei nochmaliger Rektifikation in der Hauptsache bei 153—155° unter 14 mm. Sie wurde mit Pikrinsäure in Alkohol ins

[1]) B. 21, 1426 (1888).

Digitized by Google

Pikrat verwandelt. Das Salz scheidet sich aus der heißen Lösung in schönen, großen gelbglänzenden Nadeln ab. Sein bei 143° liegender Schmelzpunkt ändert sich bei weiterem Umkrystallisieren nicht mehr.

3,490 mg Subst.: 0,432 ccm N_2 (20°, 748 mm).

$C_{19}H_{16}N_4O_7$ Ber. N 13,65 Gef. N 14,06.

Die aus dem Pikrat regenerierte Base siedet unter 14 mm Druck bei 152,5—154°.

3,410 mg Subst.: 10,610 mg CO_2; 2,170 mg H_2O.

$C_{18}H_{13}N$ Ber. C 85,19 H 7,14 Gef. C 84,86 H 7,12.

$d_4^{17,4}$ 1,0255, d_4^{20} 1,023, n_α 1,58647, n_{He} 1,59317, n_β 1,61273, n_γ 1,63048 bei 17,°4. — n_α^{20} 1,5853, n_{He}^{20} 1,5920.

$E\Sigma_\alpha + 1{,}06$, $E\Sigma_{He} + 1{,}10$, $E\Sigma_\beta - \Sigma_\alpha + 44$ Proc., $E\Sigma_\gamma - \Sigma_\alpha + 54$ Proc.

3. Mit *Benzophenon: 1,1-Diphenyl-2-(chinolyl-(2))-äthanol* (XIII).

Nach dem Zersetzen des Reaktionsgemisches mit Wasser schied sich der Alkohol, der in Äther nur mäßig löslich ist, direkt in feinen Nädelchen fest ab. Er wurde abgesaugt, mit Methanol verrieben, gewaschen und getrocknet. Er war so schon fast rein. Die Ausbeute ist so gut wie quantitativ. Zur völligen Reinigung wurde der Körper aus einem Gemisch von Benzol und Alkohol umkrystallisiert. Schmelzpunkt 165°.

4,940 mg Subst.: 15,29 mg CO_2, 2,61 mg H_2O. — 4,070 mg Subst.: 0,160 ccm N_2 (21°, 763 mm).

$C_{22}H_{19}ON$	Ber. C 84,69	H 6,10	N 4,29
	Gef. „ 84,42	„ 5,91	„ 4,58.

Zur Wasserabspaltung löste man 3,5 g dieses Alkohols in 40 ccm Eisessig, gab 6 ccm konz. Schwefelsäure zu und kochte einige Augenblicke. Dann gab man Wasser zu, brachte das ausfallende Sulfat in der Siedehitze wieder zur Lösung und ließ es beim allmählichen Erkalten auskrystallisieren. Es wurde schließlich nach dem Absaugen durch Kochen mit Soda zerlegt. Das Produkt der Wasserabspaltung, *2-(β,β-Diphenylvinyl)-chinolin* (XIV), scheidet sich aus heißem Alkohol in kleinen derben glänzenden Kryställchen vom Schmelzp. 103—103,5° ab.

Digitized by Google

4,400 mg Subst.: 14,450 mg CO_2, 2,310 mg H_2O.
$C_{23}H_{17}N$ Ber. C 89,9 H 5,55 Gef. C 89,57 H 5,87.

α-Picolyl-lithium (VIII bzw. VIIIa).

Die Herstellung dieser Substanz ist analog der des Chinaldyl-lithiums. Auch die äußeren Erscheinungen sind die gleichen. Setzt man das Picolin mit ätherischer Lithiummethyl-Lösung um, so beobachtet man lebhafte Gasentwicklung. Nach dem Waschen dieses Gases mit Schwefelsäure zur Entfernung des Ätherdampfes ist es in bekannter Weise durch Explosion mit Sauerstoff leicht als *Methan* zu identifizieren. Zur näheren Charakterisierung versetzten wir die Lösung des Picolyl-lithiums mit Benzylchlorid, mit dem lebhafte Reaktion unter Aufsieden eintrat. Die basischen Reaktionsprodukte wurden dann mit Säuren extrahiert und schließlich destilliert. Von den drei Fraktionen 56—146°, 146—156°, 156—200° unter 14 mm mußte die sehr reichliche Mittelfraktion das gesuchte *2-(β-Phenyl-äthyl)-pyridin* in der Hauptsache enthalten. Sie wurde unter gewöhnlichem Druck nochmals destilliert. Siedep. 280—283°. Die Literaturangabe[1]) ist 280—281°.

3,880 mg Subst.: 0,270 ccm N_2 (21°, 770 mm).
$C_{13}H_{13}N$ Ber. N 7,67 Gef. N 7,27.

Das Pikrat schmilzt bei 127°.

3,110 mg Subst.: 0,373 ccm N_2.
$C_{19}H_{16}N_4O_7$ Ber. N 13,6 Gef. N 14,15.

9-Methylacridin und Lithiumphenyl.

2 g 9-Methylacridin wurden in 8,6 ccm 1,32 n-Lithiumphenyl-Lösung eingetragen. Unter Aufsieden des Äthers entsteht eine tiefbraune Lösung, die man zur Vollendung der Reaktion noch mehrere Stunden stehen ließ. Dann wurde mit Wasser aufgearbeitet. Resultat: Reines 9-Methylacridin in fast quantitativer Ausbeute. Es hat also lediglich Substitution stattgefunden.

[1]) B. 21, 821 (1888).

Digitized by Google

Über den Mechanismus der Oxydationsvorgänge. XXVII. Weitere Beiträge zur Kenntnis der Dehydrasen des Muskelgewebes;

von *Heinrich Wieland* und *Alexander Lawson.*

Mit 5 Figuren im Text.

[Aus dem Chem. Laboratorium der Bayr. Akademie der Wissenschaften zu München.]

(Eingelaufen am 30. November 1930.)

Der Nachweis von Hydroperoxyd als intermediäres Produkt der enzymatischen Dehydrierung:

$$RH_2 + O{=}O \longrightarrow R + HO{-}OH$$

ist bisher nur da geglückt, wo katalasefreie Fermente in Funktion waren, bei anaeroben Bakterien und dann namentlich bei der aeroben Dehydrierung von Purinbasen und Aldehyden durch die Enzyme der Milch.[1])

Auch mit dem Abfangreagens Cer-hydroxyd, das in den zuletzt erwähnten Fällen den quantitativen Nachweis des Hydroperoxyds ermöglichte, hatten wir kein Glück bei Versuchen, Hydroperoxyd im Gang der aeroben Oxydation verschiedener Stoffe durch Muskelgewebe nachzuweisen. Die Wirkung der Katalasen ist hier zu groß. Wenn es gelingt, die Katalase stärker zu hemmen als die Dehydrase, sollte Hydroperoxyd nachweisbar sein. Blausäure ist dazu nicht geeignet.

Bei der Grundsätzlichkeit der Methode, die auch mit andern Antikatalysatoren zu prüfen ist, soll kurz darüber berichtet werden.

Zuerst mußte der Wirkungswert der Präparate und der Grad ihrer Hemmung durch Blausäure bestimmt werden. Wir verfuhren in der Darstellung des Materials im wesentlichen nach den Angaben von Wieland und Frage[2]) und

[1]) A. 477, 32 (1929); 483, 217 (1930).

[2]) A. 477, 1 (1929).

Digitized by Google

fanden, auch am Herzmuskel vom Pferd, ganz ähnliche, grundsätzlich gleiche Reaktionsverhältnisse, wie sie in dieser Arbeit angeführt sind.

Wir zeigen den Grad der Hemmung bei der Bernsteinsäure-Dehydrierung durch abgestufte Konzentration von Blausäure.

In die Schüttelgefäße kamen je 0,5 g des feuchten Gewebematerials, dazu 4,0 ccm $^m/_{15}$-Phosphatpuffer $p_H = 7{,}4$ und der gewünschte Zusatz von Blausäure. Um den gesamten Vorgang verfolgen zu können, wurde die Succinatlösung, 2 ccm $^m/_{10}$-, aus einem seitlich angeschliffenen Behälter (nach Warburg) erst nach Einstellung des Temperaturgleichgewichts zur Enzymsuspension gebracht. $T = 37°$.

Die Apparatur enthält 12 Schüttelgefäße, so daß neben den eigentlichen Ansätzen jeweils eines zur Kontrolle von Temperatur und Druck, ein anderes zur Bestimmung der „Eigenatmung" benutzt werden konnte. Da das sorgfältig gewaschene Gewebe aber ohne Wasserstoffdonator nur eine belanglose Menge von Sauerstoff verbraucht, so genügte eine sporadische Kontrolle. Ebenso wurde meist darauf verzichtet, Napfgefäße mit Ätzkali-Beschickung zu verwenden, da die Dehydrierung der Bernsteinsäure kein CO_2 entstehen läßt.

Das nachstehende Kurvenbild (Fig. 1) unterrichtet über den Verlauf der O_2-Aufnahme und über ihre durch HCN hervorgerufene Hemmung. Der Verlauf der Kurven deckt sich

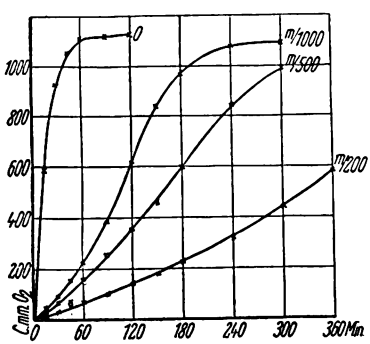


Fig. 1. Einfluß von HCN auf Succindehydrase.

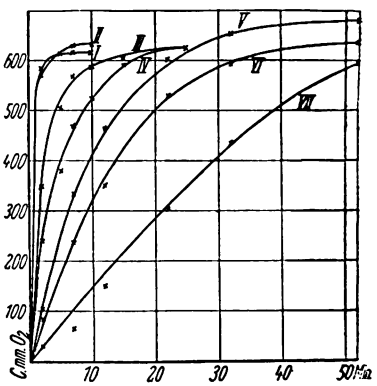


Fig. 2. Einfluß von HCN auf die Katalase-Wirkung.

Digitized by Google

fast ganz mit dem gleichartigen aus der früheren Arbeit.[1]) Wir bringen die Kurven hier, nicht nur um die Übereinstimmung zu zeigen, sondern zum Vergleich mit den sich anschließenden Versuchen über Katalase.

Diese Versuche wurden mit demselben Gewebematerial ausgeführt. Man maß an den gleichen Ansätzen wie oben unter Anwendung auch höherer Blausäure-Konzentrationen die Geschwindigkeit der Sauerstoff-Entwicklung. Nur mußte hier die Hydroperoxydlösung, 2 ccm etwa $^m/_{80}$, nachträglich aus dem seitlichen Gefäß hinzugefügt werden. $T = 37°$.

Tabelle 1.

Zeit (Min.)	I —	II $^m/_{1000}$-	III $^m/_{500}$-	IV $^m/_{200}$-	V $^m/_{100}$-	VI $^m/_{75}$-	VII $^m/_{50}$-HCN
2	580	572	347	240	110	83	30
5	—	615	505	380	—	—	—
7	615	629	567	469	333	235	64
10	615	629	587	524	—	—	—
12	—	—	—	—	466	350	150
15			602	590	—	—	—
22			—	—	605	529	306
25			622	625	—	—	—
32			—	—	656	592	435
52					680	635	595

Der Endwert der O_2-Entwicklung wäre 700 cmm. Er wird in I und in den schwach gehemmten Versuchen II bis IV nicht erreicht. Die Katalase zeigt sich weit unempfindlicher gegen Blausäure als die Dehydrase; selbst in $^m/_{50}$-HCN ist ihre Wirksamkeit noch lange nicht aufgehoben (Fig. 2).

Beim Studium dieser Verhältnisse an den Essigsäurebakterien haben Wieland und Bertho[2]) ungefähr den gleichen Wirkungsgrad der Hemmung gegenüber jedem der beiden Enzyme gefunden. Es scheint demnach das Verhältnis Katalase/Dehydrase in verschiedenen Systemen nicht dasselbe zu sein.

---

[1]) A. 477, Fig. 5 auf S. 15.

[2]) A. 467, 154 (1928).

Digitized by Google

Versuche bei Gegenwart von Cer-3-hydroxyd.

Um zu prüfen, ob Aussicht bestand, gebildetes Hydroperoxyd mit dem Cer-reagens festzuhalten, auch wenn Katalase noch wirksam war, verglich man die Zersetzungsgeschwindigkeit von zugefügtem Hydroperoxyd am schwach gehemmten Enzym mit und ohne Cer-hydroxyd.

Je 0,5 g Enzympräparat, 0,2 ccm $^{m}/_{10}$-HCN.

Tabelle 2.

	I	II	III	IV
ccm $^{m}/_{100}$-H_2O_2	2,0	2,0	4,0	4,0
$^{m}/_{20}$-Boratpuffer	2,0 (p_H 8,0)	2,0 (p_H 9,2)	2,0 (p_H 8)	2,0 (p_H 9,2)
ccm $^{m}/_{60}$-Ce^{III}-sulfat	—	2,0	—	2,0
ccm H_2O	5,3	3,3	3,3	1,3
Zeit (Min.)	cmm O_2			
2	42	6	101	10
5	70	12	158	13
8	93	12	177	16
10	—	—	186	19
15	96	12	189	19
25	99	12	189	19
30	104	12	189	19

In I und II wären 112, in III und IV 224 cmm O_2 zu erwarten. Diese Mengen werden in I und III nicht voll erreicht. Aber der Abstand gegenüber den cerhaltigen Ansätzen ist ein äußerst deutlicher. Die Gegenwart des Reagenses setzt die Wirksamkeit der Katalase auf einen kleinen Betrag, auf etwa 10 Proc. herab. Die Hauptmenge an Hydroperoxyd ist der zersetzenden Wirkung des Enzyms entgangen, indem sie sich zu Cer-peroxyd umgebildet hat. Das war schon deutlich an der gelben Farbe der Suspensionen in II und IV zu erkennen.

Man hat auch die *quantitative* Bestimmung des gebundenen Hydroperoxyds ausgeführt. Das Vermengtsein des Cerperoxyds mit dem Gewebe hat die Anwendung der bisher benutzten analytischen Methoden[1]) verboten, da von ihm

[1]) A. 483, 229 (1930).

Digitized by Google

sowohl Permanganat wie Jod verbraucht werden. Dagegen erhielt man mit *Titan-3-chlorid*, das im Überschuß zum Reaktionsgemisch gefügt und dann mit Fe^{III} zurücktitriert wurde, einigermaßen befriedigende Ergebnisse.

Nach Beendigung des Versuches wurde jeweils der Inhalt der Schüttelgefäße zentrifugiert, die klare Lösung abgegossen und der feste Rückstand unter Luftausschluß mit einem Überschuß von $^n/_{50}$-$TiCl_3$-Lösung versetzt; dann wurde mit $^n/_{50}$-Fe^{III}-ammonsulfat (Kaliumrhodanid als Indicator) zurücktitriert. In Blindversuchen wurde der Verbrauch der jeweils angewandten 0,5 g Gewebe an $TiCl_3$ zu 1 ccm $^n/_{50}$- festgestellt.

Dieser Blindwert ist hier und bei den folgenden Versuchen abgezogen. Die Titration des Rückstandes lieferte bei den oben beschriebenen Ansätzen II und IV nahezu den ganzen Einsatz an Hydroperoxyd. Wir geben nachstehend die Belegzahlen.

V gibt einen der angestellten Blindversuche wieder. Er entspricht II, jedoch ohne Hydroperoxyd und Blausäure. 2 Versuche ohne Enzym und ohne Blausäure mit 2 und 4 ccm $^n/_{100}$-H_2O_2 gaben 2,1 und 4,1 ccm $^n/_{100}$ zurück.

Tabelle 3.

	I	II	III	IV	V
ccm $^n/_{50}$-$TiCl_3$ . . .	10,3	10,3	10,3	10,3	10,3
ccm $^n/_{50}$-Fe^{III} . . .	9,4	8,15	9,5	7,2	9,3
Verbr. ccm $^n/_{50}$-$TiCl_3$	0,9	2,15	0,8	3,1	1,0
ccm $^n/_{100}$-H_2O_2*) . .	0	2,3	0	4,2	0

*) Um den Blindwert (V) korrigiert.

Wir schätzen die Versuchsfehler auf $\pm$ 15 Proc. ein, halten aber innerhalb dieser Grenze den Nachweis von Hydroperoxyd auch quantitativ für zuverlässig, um so mehr als in allen Fällen sein Vorhandensein durch die Gelbfärbung des Niederschlages mit aller Deutlichkeit angezeigt wird. War der Niederschlag nicht gefärbt, wurde in keinem Fall Hydroperoxyd bei der Titration gefunden.

Die Dehydrierung von Succinat bei Gegenwart von Cer-3-hydroxyd und Blausäure.

Wenn man unter den hier angewandten Bedingungen Succinat bei Gegenwart von Cer-3-hydroxyd dehydriert, so

Digitized by Google

läßt sich kaum eine Änderung in der O_2-Aufnahme gegenüber dem cerfreien Versuch erkennen. Dagegen wird die Reaktion bei mäßiger Hemmung durch Blausäure noch weiter verlangsamt, wenn das Cerreagens sich in der Reaktionsflüssigkeit befindet. Bei aktiven Enzympräparaten wird diese Erscheinung bei einer HCN-Konzentration von $^m/_{500}$ beobachtet. Erhöht man die Konzentration der Blausäure, so werden die Umsatzwerte gleich, überschneiden sich aber bei weiterer Steigerung der HCN-Konzentration derart, daß das Cerreagens nunmehr eine Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit hervorruft. Die folgende Versuchsreihe bringt diese Erscheinungen zum Ausdruck.

Jeweils 0,5 g Enzympräparat, 2 ccm Boratpuffer und 2 ccm $^m/_{10}$-Succinat. Volumen überall 10 ccm. $T = 37°$.

Tabelle 4.

	I	II	III	IV	V	VI	VII
ccm $^m/_{50}$-Ce^{III}-sulfat	—	2,0	—	2,0	—	2,0	—
ccm $^n/_{10}$-HCN . .	—	0,2	0,2	0,4	0,4	1,0	1,0
ccm H_2O	5,5	3,3	5,3	3,1	5,1	2,5	4,5
HCN-Konz. . . .	—	$^m/_{500}$	$^m/_{500}$	$^m/_{250}$	$^m/_{250}$	$^m/_{100}$	$^m/_{100}$
Zeit (Min.)							
15	225	54	28	60	36	60	12
30	432	108	116	111	84	117	46
45	761	159	192	171	145	162	77
60	881	213	271	216	198	210	107
90	1310	314	432	309	316	291	171
120	1625	398	590	387	428	363	223
150	1842	476	741	463	538	429	278
180	—	555	865	—	—	496	337
210	2062	—	1056	603	765	—	—
240	2102	694	1195	648	890	612	438
300	2140	795	1440	746	1095	708	521

Sieht man sich die Umsatzwerte genauer an, so bemerkt man, daß bei Gegenwart von Cerhydroxyd die Erhöhung der HCN-Konzentration ohne Einfluß ist. Wir haben in II, IV und VI, also bei einer Steigerung der Blausäure von $^m/_{500}$ auf $^m/_{100}$ beinahe genau den gleichen Sauerstoff-

Digitized by Google

verbrauch (vgl. Fig. 3). Dabei wirkt aber schon $^{m}/_{500}$-HCN in Kombination mit $Ce(OH)_3$ stärker hemmend als Blausäure allein, während $Ce(OH)_3$ für sich allein so gut wie keine Hemmung bewirkt.

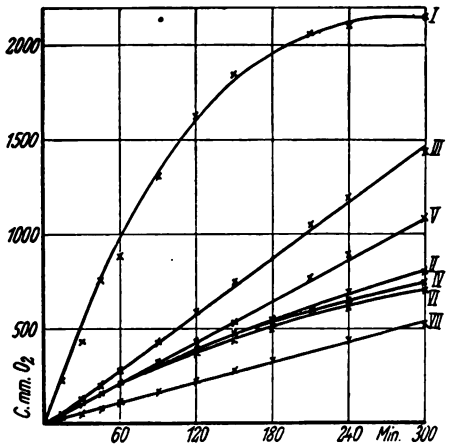


Fig. 3. Succindehydrase bei Gegenwart von HCN und $Ce(OH)_3$.

Zu Ende der Versuche war in keinem Falle in dem abzentrifugierten Niederschlag Cerperoxyd nachzuweisen.

Herr P. Conceiro hat dieses negative Ergebnis bestätigt: In der Barcroft-Apparatur ließ sich nach Zugabe von 2 n-Schwefelsäure zu diesen Rückständen niemals die Entbindung von Sauerstoff manometrisch feststellen, wie dies nach der Zersetzungsreaktion:

$$Ce(OH)_3O.OH \longrightarrow Ce(SO_4)_2 + H_2O_2$$
$$2Ce(SO_4)_2 + H_2O_2 \longrightarrow Ce_2(SO_4)_3 + H_2SO_4 + O_2$$

zu erwarten war.

Die Dehydrierung von Hydrochinon.

Gegenüber dem System Chinon–Hydrochinon verhält sich die Succin-dehydrase des Muskels gerade entgegengesetzt wie das Enzym der Essigsäurebakterien. Hydrochinon wird von diesem in keinem Fall dehydriert, Chinon mit Alkoholen und Aldehyden leicht hydriert, während am Muskelenzym Bernsteinsäure von Chinon nicht dehydriert, Hydrochinon aber sehr wohl autoxydiert wird. Wir sind

Digitized by Google

der Frage nachgegangen, ob die Succindehydrase auch der Autoxydation des Hydrochinons als Katalysator dient oder ob eine besondere Hydrochinon-Dehydrase existiert.

Zuerst mußte die Wirkungsweise des Muskels gegenüber Hydrochinon–Sauerstoff genauer kennen gelernt werden. Es ist bereits berichtet worden, daß Chinon die aerobe Dehydrierung von Succinat etwa ebenso stark hemmt, wie Blausäure. Obwohl aber Chinon als Produkt der Dehydrierung auf der wirksamen Oberfläche entsteht, läßt sich Hydrochinon, wie schon Wieland und Frage angeben und wie hier bestätigt wird, ziemlich weitgehend dehydrieren. Dies wäre nur erklärlich, wenn Hydrochinon eine größere Affinität zur Enzymoberfläche hätte als Succinat und daher imstande wäre, das Chinon zu verdrängen. Oder aber, wenn man es mit 2 Enzymen zu tun hätte.

Je 0,5 g Enzym, 4 ccm $^{m}/_{15}$-Phosphatpuffer $p_H = 6{,}8$. Gesamtvolumen 10 ccm. $T = 37°$. I enthielt $^{m}/_{50}$-Succinat.

Tabelle 5.

	I	II	III	IV	V	VI	VII
Hydrochinon (konz.)	—	$^{m}/_{25}$	$^{m}/_{50}$	$^{m}/_{250}$	$^{m}/_{500}$	$^{m}/_{50}$	$^{m}/_{250}$
Chinon	—	—	—	—	—	$^{m}/_{50}$	$^{m}/_{250}$
Zeit (Min.)							
15	623	57	0	0	0	15	0
30	1003	203	45	0	0	91	0
45	1443	443	199	0	0	125	0
60	1796	619	376	7	0	129	4
90	2180	922	675	38	0	131	58
120	2205	1118	880	165	0	131	117
150	2265	1190	995	270	2	131	184
180	2265	1230	1042	371	37	—	251
225		1255	1083	428	99	—	279
255		1268	1110	443	173	—	284
300		1279	1117	451	269	131	308
Theoret. Menge O_2	2240	4480	2240	448	224	2240	448

Vgl. hierzu die Kurven auf Fig. 4.

Digitized by Google

Die vorstehende Reihe bringt vergleichend die O_2-Aufnahme von Succinat und Hydrochinon, zeigt die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Konzentration und schließlich die Hemmung durch Chinon.

In Bestätigung einer früher schon mitgeteilten Beobachtung finden wir hier, ganz anders als beim Succinat, eine Latenzperiode (III, IV, V), die auch in II angedeutet

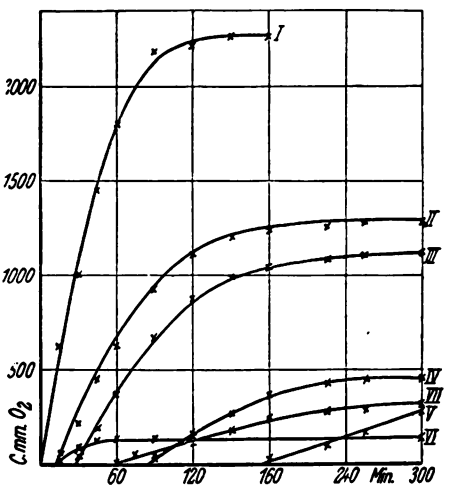


Fig. 4. Dehydrierung von Hydrochinon.

ist. III ist mit dem Succinatversuch (I) hinsichtlich der Konzentration direkt vergleichbar. Man kann wohl dieses langsame Einsetzen der Reaktion kaum anders deuten als durch eine verzögerte Adsorption des Wasserstoffdonators.

Zwischen IV und VII besteht kein grundsätzlicher Unterschied, weder im Beginn der sichtbaren Reaktion, noch im Umsatz. Man wird daher eine Konzentration von $^m/_{250}$-Chinon als die stark hemmende aufzufassen haben, während eine solche von $^m/_{50}$ (VI) die Reaktion nach kleinem O_2-Verbrauch völlig zum Stillstand bringt. Der Grad der Hemmung wird gewiß auch von der Konzentration des Hydrochinons abhängig sein, so daß sich erklärt, daß der Umsatz in II auch nach Erreichung der kritischen Chinonkonzen-

Digitized by Google

tration (Verbrauch von 448 cmm O_2) nicht stark gehemmt weitergeht.

Durch $^m/_{250}$-Chinon wird aber die Dehydrierung der Bernsteinsäure am Muskelgewebe schon zu Beginn um 90 Proc. gehemmt.

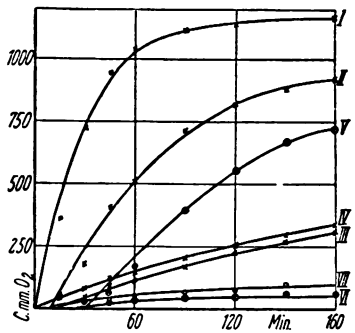


Fig. 5. Einfluß von HCN auf die Hydrochinon-dehydrase.

Die Hemmung durch Blausäure unterscheidet sich dem Grad nach nicht von der gegenüber der Bernsteinsäure-Dehydrierung. Wir bringen die Ergebnisse einer Versuchsreihe auf Fig. 5.

I $^m/_{25}$-Succinat ohne HCN.

	II	III	IV	V	VI	VII
Hydrochinon	$^m/_{25}$	$^m/_{25}$	$^m/_{25}$	$^m/_{100}$	$^m/_{100}$	$^m/_{100}$
HCN	—	$^m/_{400}$	$^m/_{1000}$	—	$^m/_{200}$	$^m/_{500}$

Die gemeinsame Dehydrierung von Succinat und Hydrochinon.

Wenn im Muskelgewebe für die beiden Substrate spezifische Fermente vorhanden sind, so ist der Fall denkbar, daß bei geeigneter Konzentration der beiden gleichzeitig gelösten Substanzen jede von beiden mit der ihr eigenen Geschwindigkeit dehydriert wird. Die starke Schädigung, die Chinon herbeiführt, ließ geringe Hydrochinon-Konzentration angezeigt erscheinen.

Es ergeben sich in der Tat (vgl. Tab. 6) in IV, V und VI Umsätze, die schon von Anfang an höher sind als in I. Dies scheint uns für das gleichzeitige Wirken zweier verschiedener Enzyme zu sprechen. Bei der höheren Hydro-

Digitized by Google

chinon-Konzentration in II und III macht sich starke Hemmung bemerkbar.

Succinat überall $^{m}/_{50}$. 0,5 g Enzym. $p_H = 6{,}8$. $T = 37^0$.

Tabelle 6.

Hydrochinon	I —	II $^{m}/_{25}$	III $^{m}/_{50}$	IV $^{m}/_{250}$	V $^{m}/_{500}$	VI $^{m}/_{1000}$
Zeit (Min.)						
15	580	385	658	751	672	681
30	982	566	925	1164	1029	1052
45	1395	828	1118	1640	1447	1478
60	1603	1100	1250	2020	1780	1825
90	2135	1492	1641	2385	2145	2250
120	2318	1731	1948	2618	2300	2402
150	2327	1820	2115	2745	2384	2490
180	—	1875	2182	2830	2402	2530
Theoret. Menge O_2	2240	6720	4480	2720	2464	2362

Die Änderung der Aktivitäten beim Altern der Enzympräparate.

Noch überzeugender weist auf die Verschiedenheit der beiden Enzyme der verschiedene Grad der Aktivitätsabnahme gegenüber Succinat und Hydrochinon. Man verglich die Wirkung in der üblichen Weise nach einer Reihe von Tagen. Das Präparat war wie immer, durch Toluol geschützt, im Eisschrank aufbewahrt.

Je 0,5 g Enzympräparat. A $^{m}/_{50}$-Succinat. Puffer $p_H = 6{,}8$.
$T = 37^0$. B $^{m}/_{50}$-Hydrochinon. „ $p_H = 6{,}8$.

Tabelle 7.

Tage nach Darstellung des Präp.	A	B	A : B
	cmm O_2 nach 2 Stdn.		
4	2280	1025	2,2
5	2100	960	2,2
6	2140	940	2,3
11	440	980	0,45
17	140	660	0,21

Digitized by Google

Das untersuchte Präparat hatte nach 11 Tagen von seiner Wirksamkeit gegen Bernsteinsäure um das 5-fache mehr verloren als von der gegen Hydrochinon, nach 17 Tagen sogar um das 10-fache mehr. Analoge Feststellungen wurden auch an andern Präparaten gemacht.

Die Untersuchung einiger anderer Substanzen.

Wir haben uns noch nicht mit der Frage beschäftigt, ob die von uns im Muskelgewebe angetroffene Hydrochinon-dehydrase identisch ist mit der „Indophenol-oxydase", die neuerdings von Keilin als Bestandteil des sogenannten Atmungsfermentes angesehen wird. Der Vergleich mit den pflanzlichen Phenol-dehydrasen, die der eine von uns gemeinsam mit H. Sutter[1]) untersucht hat, hauptsächlich auch am Beispiel der aeroben Hydrochinon-dehydrierung, zeigt Übereinstimmung mit dem Pilzferment insofern, als die Empfindlichkeit gegen Sauerstoff zu fehlen scheint, die bei der Dehydrase der Kartoffel und namentlich der von Äpfeln, Kirschen u. a. angetroffen wurde. Dagegen wurde die Hemmung durch Chinon bei den pflanzlichen Dehydrasen nicht beobachtet.

Einige andere Phenole, die wir auf aerobe Dehydrierung am Muskelgewebe geprüft haben, sind weit weniger wirksam als Hydrochinon. Mit *Brenzcatechin* und *p-Kresol* betrug der O_2-Verbrauch in vergleichenden Versuchen mit Hydrochinon ($p_H = 6{,}8$, $T = 37^0$) 20 und 10 Proc. der von diesem umgesetzten Menge, bei *Tyrosin* waren es nur 2 Proc., ein Betrag, der innerhalb der Fehlergrenze liegt. Dioxyphenylalanin nahm keinen Sauerstoff auf.

Sehr stark ist der hemmende Einfluß, den Brenzcatechin auf die Dehydrierung von Succinat ausübt (Tab. 8).

Von biologisch wichtigen Substanzen nahmen weder *Methylglyoxal* und *Brenztraubensäure*, noch *Essigsäure* unter den hier angewandten Bedingungen und bei wechselnden

---

[1]) B. 60, 1060 (1927); 62, 66 (1929).

Digitized by Google

Tabelle 8.

	I	II	III	IV	V
Na-Succinat . . .	$^m/_{50}$	$^m/_{50}$	—	$^m/_{50}$	—
Brenzcatechin . .	—	$^m/_{50}$	$^m/_{50}$	$^m/_{250}$	$^m/_{250}$
Zeit (Min.)					
15	165	88	27	133	6
30	328	163	54	268	11
45	506	198	81	402	17
60	670	226	102	524	23
90	952	267	152	695	43
120	1182	304	191	791	55
150	1370	338	233	873	72
180	1525	370	254	861	85

Konzentrationen an gewaschener Muskulatur in meßbarem Umfang Sauerstoff auf.

Versuche mit Muskelpreßsaft.

Nach den Arbeiten von A. Hahn[1]) werden beim Waschen von Muskelgewebe Bestandteile entfernt, die enzymatisch wirksam sind gegenüber dem Vorgang der Dehydrierung, wie er von der Stufe der Äpfelsäure über Oxalessigsäure — und auch von der Milchsäure aus — zu Brenztraubensäure führt.

Uns hat hier die Frage interessiert, in welchem Umfang die beiden Dehydrasen der Bernsteinsäure und des Hydrochinons sich in der Muskelflüssigkeit vorfinden und ob es nicht möglich sei, von dem Material des Preßsaftes aus, die beiden Enzyme zu trennen.

Der linke Herzventrikel eines kurz zuvor geschlachteten Pferdes wurde nach Kühlung auf 0° dreimal in einer Fleischhackmaschine zerkleinert und der Muskelbrei hierauf in der Buchner-Presse ausgepreßt. Der trübe von Blut gerötete Saft wurde sofort gekühlt und mit Toluol gesättigt. Aus 500 g Muskel erhielt man 160—180 g Preßsaft. Er wurde unter Eiskühlung aufbewahrt und am Tage der Darstellung verwendet.

[1]) Z. B. 88, 91, 516 (1929); 89, 149 (1930).

Digitized by Google

Wir bringen zuerst eine Versuchsreihe, in der die Wirksamkeit von Saft und der zugehörigen gewaschenen Muskulatur gegen Succinat sowie gegen Hydrochinon verglichen werden. Die Eigenatmung des Preßsaftes ist sehr bedeutend und mit der Entbindung einer erheblichen Menge Kohlendioxyd verknüpft. Aus diesem Grunde wurden hier Schüttelgefäße benutzt, in die ein Napf zur Aufnahme von 50proc. Kalilauge eingeschmolzen war. Nur in III und III′ war dies nicht der Fall.

II—IV enthielten $^{m}/_{50}$-Succinat, II′—IV′ $^{m}/_{50}$-Hydrochinon. I und I′ blieben ohne Zusatz von Substrat.

In I—III und I′—III′ befanden sich je 5 ccm Preßsaft vom Tag des Versuchs, in IV und IV′ 0,5 g Gewebe. Die Bedingungen sind die üblichen. $T = 37°$.

Tabelle 9.

Zeit (Min.)	I	II	III	IV	I′	II′	III′	IV′
15	4	630	625	465	0	84	40	0
30	15	1340	1114	852	0	179	88	18
45	34	1862	1646	1352	27	433	304	78
60	60	2125	2010	1727	59	616	538	186
90	141	2360	2270	1995	95	900	810	468
120	287	2540	2366	2113	144	1080	1020	729
150	585	2820	2469	2180	294	1230	1175	919
180	1032	3240	2654	2247	564	1364	1290	1040
240	1605	4410	2892	2362	1413	1530	1485	1120

Die Eigenatmung kommt erst nach etwa 2 Stunden in Gang (I u. I′). Die CO_2-Entwicklung beträgt, wie die Differenz aus II und III anzeigt, etwa 1600 cmm, so daß der Quotient CO_2/O_2 ungefähr $= 1$ wäre. Die Gegenwart von Hydrochinon hebt die Eigenatmung so gut wie ganz auf. Wenigstens ist die CO_2-Entwicklung, wie die fast gleichen Werte von II′ und III′ zeigen, nur sehr gering. Es hemmt wohl das entstehende Chinon die Enzyme, die die Eigenatmung beschleunigen.

Digitized by Google

Vergleicht man die Aktivität von Saft und Gewebe, so ist das Verhältnis zu Anfang der Reaktion für die Succinodehydrase etwa 3:2, für die Dehydrierung von Hydrochinon aber viel größer, etwa 4:1. Die Trockensubstanz von 5 ccm Preßsaft beträgt 0,3 g, die von 0,5 g Gewebe 0,1.

Am Ende der Versuche enthielten die Lösungen mit Preßsaft ausgefälltes Eiweiß. Sie sind dadurch inaktiv geworden. Ebenso verhalten sich Dehydrase-Lösungen, die nach Ohlssen mit Phosphatpuffer aus Muskelgewebe gewonnen werden. Deren Empfindlichkeit, insbesondere gegen Schütteln, ist noch viel größer.

Die Koagulation der Enzyme mit Eiweiß ist auch die Ursache für den Rückgang der Wirksamkeit des Saftes beim Aufbewahren, der nach 24 Stunden für Succino-dehydrase 50 Proc. ausmacht. Die Wirksamkeit der Hydrochinondehydrase ging ebenso wie im Gewebe so auch im Preßsaft erheblich langsamer zurück. Wenn man den frischen Muskelsaft rasch im Vakuumexsiccator über konz. H_2SO_4 und festem Ätzkali eintrocknet, so erhält man ein hellbraunes Produkt, das sich in der Reibschale pulvern läßt. In ihm

Tabelle 10.

	I	II	III	IV	V
Zeit (Min.)	0,5 g Gewebe	0,1 g von I getrocknet	5 ccm Preßsaft	wie III ohne Succin.	0,29 g getr. von 5 ccm
15	325	408	431	3	205
30	635	713	793	8	383
45	1053	1124	1326	28	564
60	1414	1502	1770	60	746
90	2030	2027	2148	132	1061
120	2267	2370	2268	271	1296

Theoret. O_2-Aufnahme = 2240 cmm.

sind die Fermente der Eigenatmung zerstört; es wurden von der Lösung nur minimale Mengen Sauerstoff aufgenommen. Dagegen findet man noch gut die Hälfte der Succinasewirkung

Digitized by Google

vor. Es tritt also auch hier ein Verlust ein, während das gewaschene Muskelgewebe nach dem Trocknen wirksamer ist als zuvor. Diese in der früheren Mitteilung berichtete Beobachtung ist in Tabelle 10 bestätigt worden.

Die ungleiche zeitliche Abnahme der Wirksamkeit gegenüber Succinat und Hydrochinon ist im Preßsaft noch viel deutlicher ausgeprägt als im gewaschenen Gewebe. Von mehreren Beispielen greifen wir 3 mit verschiedenen Präparaten erhaltene heraus.

	Succinat			Hydrochinon		
	a	b	c	a	b	c
1. Tag	2247	652	2365	1049	845	1207
2. „	844	415	754	1132	827	836
3. „	—	—	128	—	—	791

Die Abtrennung der Succino-dehydrase aus dem Muskelsaft.

100 ccm frisch dargestellter und zentrifugierter Preßsaft wurden mit 100 ccm gesättigter Ammoniumsulfat-Lösung gefällt, der Niederschlag wurde abzentrifugiert und mit 30 ccm destillierten Wassers zusammengebracht. Je 1 ccm der so erhaltenen Suspension wurde mit je 5 ccm des ursprünglichen Preßsaftes gegen Succinat und Hydrochinon verglichen. Gefäße mit CO_2-Absorption.

Tabelle 11.

Zeit (Min.)	5 ccm Preßsaft	1 ccm Fällung	5 ccm Preßsaft	1 ccm Fällung
	$^m/_{50}$-Succinat, $p_H = 7{,}4$		$^m/_{50}$-Hydrochinon, $p_H = 6{,}8$	
15	431	231	31	0
30	793	441	86	0
45	1326	691	240	0
60	1770	801	474	2
90	2148	1238	847	11
120	2267	1440	1175	23
150	2275	1560	1205	33
180	2283	1649	1293	42

Digitized by Google

Wenn man berücksichtigt, daß das zur Messung benützte, mit Ammonsulfat gefällte Präparat nur $^2/_3$ von 5 ccm Preßsaft entspricht, so erkennt man, daß nur geringe Mengen von Dehydrase bei der Reinigung verloren gegangen sind. Dagegen ist die Phenol-dehydrase so gut wie vollständig in Lösung geblieben.

Damit ist die Verschiedenheit der Fermente mit aller Sicherheit erwiesen.

Fällung des Preßsaftes mit Aceton.

Versetzt man frischen Muskelpreßsaft mit dem gleichen Volumen Aceton, so wird ein flockiger Niederschlag ausgefällt, der von Succino-dehydrase frei ist, der sich aber noch für die Dehydrierung von Hydrochinon, wenn auch in vermindertem Maße, wirksam erweist.

150 ccm Preßsaft wurden mit 150 ccm Aceton gefällt. Der Niederschlag wurde abzentrifugiert; ein Teil davon wurde im Exsiccator über Stangenkali und konz. Schwefelsäure i. V. getrocknet. Der Rest wurde an der Zentrifuge mit Wasser ausgewaschen, der Rückstand ebenfalls im Exsiccator getrocknet. Alle 3 Anteile wurden auf ihre Wirksamkeit gegen Succinat (bei $p_H = 7{,}4$) und Hydrochinon ($p_H = 6{,}8$) geprüft.

Tabelle 12.

Zeit (Min.)	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
15	630	0	4	0	4	0	0	0	0
30	1340	0	15	0	18	0	6	0	26
45	1862	27	34	0	38	0	19	0	49
60	2125	59	60	0	—	0	—	0	—
90	2360	95	141	0	62	0	28	0	80
120	2540	144	287	0	84	0	35	0	112
150	2820	294	585	0	109	0	56	0	140
180	3240	564	1032	0	—	—	—	—	—
195	—	—	—		151	0	77	0	192
225	—	—	—	0	171	0	84	0	215
240	4410	1413	1605						

Digitized by Google

Die Ansätze sind die üblichen mit den beiden Substraten in $^{m}/_{50}$-Konzentration. Vol. jeweil 10 ccm. $T = 37°$.

Frischer Preßsaft, 5 ccm:	I	mit	Succinat,	II	mit	Hydrochinon
Fällung (0,1 g):	IV	„	„	V	„	„
Fällung gewaschen (0,1 g):	VI	„	„	VII	„	„
Waschwasser, 5 ccm:	VIII	„	„	IX	„	„

III gibt die Eigenatmung von 5 ccm Preßsaft (ohne Zusatz) wieder.

Nach der Fällung ist jedes der Präparate (IV, VI, VIII) gegenüber Bernsteinsäure vollkommen inaktiv geworden.

(Abgeschlossen am 21. Januar 1931.)

Digitized by Google

[Mitteilungen aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Kiel.]

(Eingelaufen am 24. Dezember 1930.)

Über das abgestufte Additionsvermögen von ungesättigten Ringsystemen;

von *Kurt Alder* und *Gerhard Stein*.
Gemeinsam mit Hugo Finzenhagen.

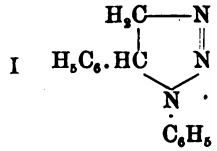
Die Veranlassung zu der vorliegenden Untersuchung war eine überraschende Reaktion des dimeren Cyclopentadiens. Wir haben beobachtet, daß das Dicyclopentadien bei gewöhnlicher Temperatur in wenigen Minuten quantitativ mit Diazobenzolimid (Phenylazid) unter Bildung eines prachtvoll krystallisierten Additionsproduktes zusammentritt. Die systematische Auswertung dieser Beobachtung hat zwei Untersuchungen ausgelöst. Zunächst war die Frage nach den konstitutionellen Voraussetzungen für den merkwürdig glatten Ablauf der Phenylazid-Addition beim Dicyclopentadien zu beantworten, eine Frage, die mit dem alten Problem der Konstitution des Kohlenwasserstoffs zusammenfällt. Die abschließende Lösung dieser Aufgabe ist in der nächsten Mitteilung für sich gesondert behandelt. Andererseits hat die hierdurch erschlossene Kenntnis der Grundlagen der ganzen Erscheinung eine verallgemeinernde Studie nach sich gezogen, über deren Ergebnisse wir zuerst berichten wollen.

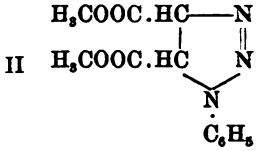
Durch die Arbeiten von Ludwig Wolff und seiner Schule[1]) ist an mehreren Beispielen gezeigt worden, daß Äthylenverbindungen mit Diazobenzolimid reagieren können. In vereinzelten Fällen haben sich die Primärprodukte der Reaktion fassen lassen, und es konnte exakt bewiesen werden, daß es sich dabei um einfache Additionsprodukte der Komponenten mit der Struktur von 4,5-Dihydro-1,2,3-triazolen

[1]) A. **394**, 68 (1912).

Digitized by Google

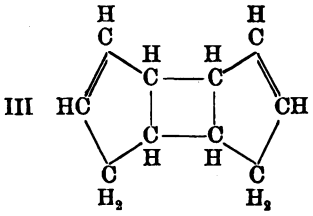
handelt, wie z. B. aus Styrol und Phenylazid (I) und Fumarsäure-dimethylester und Phenylazid (II).

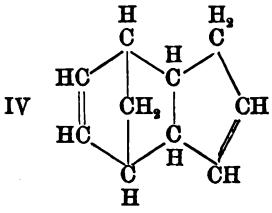




Wolff hat die Addition durchweg bei erhöhter Temperatur vorgenommen. Daraus erklärt es sich, daß bei der Tendenz der 4,5-Dihydro-1,2,3-triazole, sich unter Stickstoffabspaltung zu zersetzen, die Isolierung der Primärprodukte nur in vereinzelten, begünstigten Fällen gelungen ist. In Ergänzung zu diesen Befunden haben wir zunächst festgestellt, daß die von Wolff studierten Additionen von Phenylazid an Doppelbindungen bei gewöhnlicher Temperatur nur sehr langsam ablaufen, obwohl es sich hierbei fast ausschließlich um Äthylenlücken mit gesteigertem Reaktionsvermögen, wie Styrol, Chinon, Fumarsäureester u. a. handelt. So tritt z. B. die Vereinigung von Styrol mit Phenylazid bei Zimmertemperatur erst nach Wochen quantitativ ein. Um so merkwürdiger erscheint die Vereinigung von Phenylazid mit Dicyclopentadien, die bei gewöhnlicher Temperatur unter beträchtlicher Wärmeabgabe in ganz kurzer Zeit zu Ende geht. Die Vermutung liegt nahe, daß die Ursache für diese Erscheinung in einer konstitutionellen Eigentümlichkeit des Dicyclopentadiens zu suchen ist.

Für den Kohlenwasserstoff sind zwei Strukturen[1]) diskutiert worden; eine symmetrische (III) mit Cyclobutanstruktur und eine unsymmetrische (IV), die durch partielle



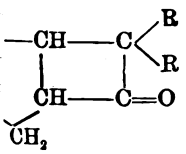


[1]) Literatur vgl. nächste Arbeit.

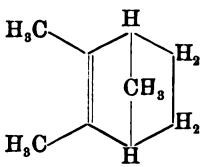
Digitized by Google

1,4-Addition aus monomerem Kohlenwasserstoff entstanden gedacht werden kann.

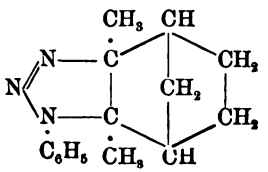
Um den Grund für die gesteigerte Additionsfähigkeit des Dicyclopentadiens zu ermitteln, haben wir die Einwirkung von Diazobenzolimid auf solche Verbindungen untersucht, die den obigen beiden Strukturtypen analog konstituiert sind. Eine Kombination Fünfring–Vierring, wie sie die Formel III aufweist, ist von Staudinger[1]) für die Additionsprodukte aus Monocyclopentadien an Ketene (V) aufgezeigt worden.



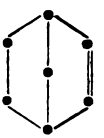
V



VI



VII



VIII

Wir haben auf das Additionsprodukt von Diphenylketen an Monocyclopentadien Phenylazid einwirken lassen, ohne daß selbst nach Wochen eine merkliche Addition nachzuweisen war. Von einer Parallelität der Vorgänge beim Dicyclopentadien und dem Addukt Diphenyl-keten–Cyclopentadien kann mithin nicht die Rede sein.

Als Vertreter des zweiten Strukturtypus (IV) haben wir einen Stoff aus der Terpenreihe, das Santen (VI), der Einwirkung von Diazobenzolimid unterworfen. Unter den gleichen Bedingungen wie beim Dicyclopentadien tritt bereits nach wenigen Stunden die Abscheidung eines ausgezeichnet krystallisierenden Additionsproduktes von der Zusammensetzung und allen Reaktionseigentümlichkeiten eines 4,5-Dihydro-1,2,3-triazolderivates (VII)[2]) ein. Danach scheint die Anordnung VIII eines ungesättigten Sechsringes mit einer eingliedrigen Brücke in p-Stellung,

[1]) Helv. 7, 10 (1924).

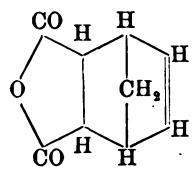
[2]) Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung ist der Prozeß der Addition lediglich im Zusammenhange mit den strukturellen Voraussetzungen der Komponenten betrachtet. Die Strukturbeweise für die entstehenden Triazoltypen bleiben einer späteren Abhandlung vorbehalten.

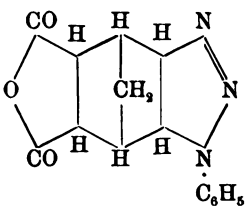
Digitized by Google

des Δ^2-Bicyclo-heptens-[1,2,2], der Träger der gesteigerten Additionsfähigkeit zu sein.

Diese Vorstellung hat das Experiment bisher durchgehend bestätigt. Da uns zunächst weitere geeignete Verbindungen vom Typus (VIII) aus der Terpenklasse nicht zur Verfügung standen, haben wir synthetische Verbindungen von der vorgeschriebenen Konstitution auf ihr Verhalten gegen Phenylazid geprüft. Derartige Typen sind in großer Zahl durch Dien-Synthese mit Cyclopentadien zugänglich und in der Literatur beschrieben. Für das Additionsprodukt von Cyclopentadien und Maleinsäure-anhydrid z. B. haben Diels und Alder[1]) die Konstitution eines 3,6-Endomethylen-Δ^4-tetrahydro-phtalsäure-anhydrids (IX) exakt bewiesen.

Die Verbindung ist also bezüglich der Ringanordnung sowie der Lage ihrer Doppelbindung dem Santen analog konstituiert. Tatsächlich zeigt auch sie die gesteigerte Additionsfähigkeit für Diazobenzolimid. Selbst in verdünnter Lösung tritt in wenigen Stunden bei gewöhnlicher Temperatur die Vereinigung der Komponenten zu einem wohl charakterisierten Additionsprodukt (X) ein.

IX 

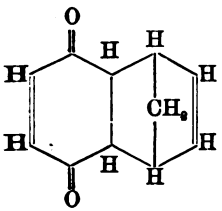
X 

Ein zweites Beispiel einer synthetischen Verbindung vom Typus (VIII) liegt in dem Monocyclopentadien-chinon von Albrecht[2]) vor. Für dieses Produkt konnten wir[3]) vor einiger Zeit die Konstitution XI wahrscheinlich machen. Inzwischen ist der exakte Strukturbeweis durchgeführt worden und soll in anderem Zusammenhange demnächst mitgeteilt werden. Aus Gründen der Übersichtlichkeit haben

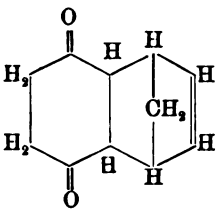
[1]) A. 478, 142 (1930). [2]) A. 348, 31 (1906).
[3]) B. 62, 2355 (1929).

Digitized by Google

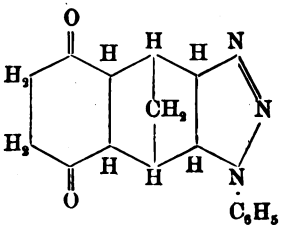
wir in XI die für unsere Zwecke unwesentliche Chinon-Doppelbindung durch Zinkstaub-Reduktion nach Albrecht aufgehoben und für die Umsetzung mit Phenylazid das Dihydro-monocyclopentadien-chinon (XII) benutzt. Auch hier tritt in wenigen Stunden bei gewöhnlicher Temperatur quantitative Addition der beiden Komponenten unter Bildung des Hydrotriazols XIII ein.



XI

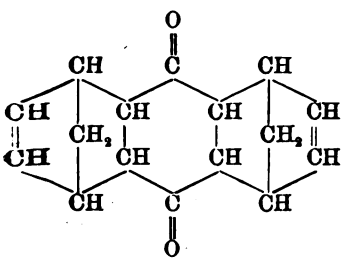


XII

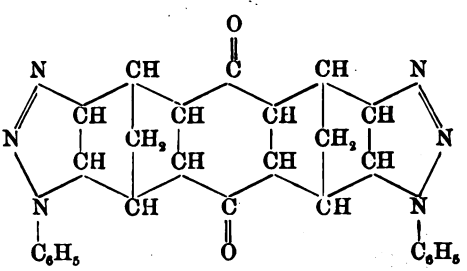


XIII

Mit der gleichen Leichtigkeit addiert das Bis-cyclopentadien-chinon (XIV)[1]) von Albrecht zwei Molekeln Phenylazid (XV)[2]).



XIV



XV

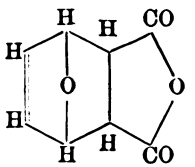
Die Zahl der bisher aufgeführten Beispiele ließe sich noch vermehren. Wir sehen indessen von einer weiteren Aufzählung ab und heben zusammenfassend hervor, daß keine der von uns bisher untersuchten Substanzen vom ungesättigten Ringtypus (VIII) bezüglich ihres Additionsvermögens für Phenylazid versagt hat. Darüber hinaus hat sich vielmehr zeigen lassen, daß die gesteigerte Addi-

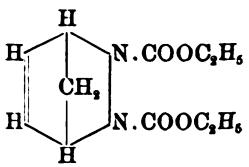
[1]) A. a. O.

[2]) Die gegenseitige Stellung der beiden Phenylgruppen bleibt hierbei noch unbestimmt.

Digitized by Google

tionsfähigkeit der Gruppierung VIII selbst dann noch ungeschwächt erhalten bleibt, wenn in dem isocyclischen System eins oder mehrere Kohlenstoffatome und zwar in der Brücke oder in dem peripheren Sechsring durch Sauerstoff oder Stickstoff ersetzt werden. So addiert z. B. das Additionsprodukt aus Furan und Maleinsäureanhydrid (XVI)[1], bei dem also die Endo-methylen-Brücke der obigen Beispiele durch Sauerstoff ersetzt ist, das Phenylazid mit der gleichen Leichtigkeit wie die analog gebauten iso-cyclischen Verbindungstypen. Selbst das heterocyclische Additionsprodukt von Cyclopentadien und Azodicarbonsäure-ester, das N,N'-Dicarboxäthyl-endo-methylen-tetrahydro-pyridazin (XVII)[2], hat durch die Anwesenheit von zwei N-Atomen im Sechsring keineswegs das Additionsvermögen für Phenylazid eingebüßt.

XVI 

XVII 

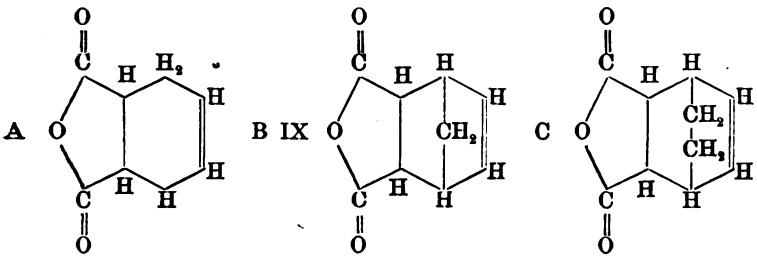
Ebenso ließ sich zeigen, daß das auffallende Additionsvermögen der erwähnten ungesättigten Ringsysteme nicht auf das Phenylazid beschränkt ist. Vielmehr addiert z. B. das Dihydro-monocyclopentadien-chinon (XII) außer Phenylazid auch Benzoylazid, Benzylazid und Diazoessigester, also Abkömmlinge der Stickstoffwasserstoffsäure bzw. des Diazomethans. Jedoch ist das Phenylazid bezüglich seiner Additionsgeschwindigkeit wie auch bezüglich der Eigenschaften seiner Addukte allen bisher untersuchten Addenden weit überlegen.

Um die tieferen Ursachen dieser Beobachtung zu erfassen, haben wir die bicycliche Anordnung VIII, die als Voraussetzung für ein gesteigertes Additionsvermögen zu gelten hat, variiert, indem wir nach den hier untersuchten Verbindungen dieses Typs (IX, XI, XIV) auch ihre brückenlosen Grundkörper (Typ A) und ihre zweigliedrigen Brücken-

[1]) B. 62, 555 (1929). [2]) A. 443, 245 (1925).

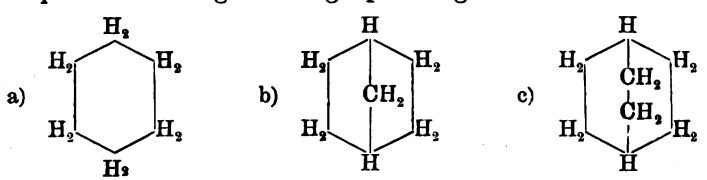
Digitized by Google

homologen (Typ C) auf ihr Verhalten gegenüber Phenylazid prüften.



Dabei wurde festgestellt, daß — ganz im Gegensatz zu Typ B — unter völlig gleichen Bedingungen weder bei den brückenlosen noch bei den zweigliedrigen Homologen Umsetzung eintritt. Selbst nach vielen Wochen war eine Addition der Komponenten nicht zu beobachten.

Die Ausnahmestellung der ungesättigten Endomethylenverbindungen kommt in den ebenen Strukturformeln nicht zum Ausdruck. Konstruiert man aber die den obigen Verbindungstypen zugrunde liegende Raummodelle, so erkennt man, daß der Typus (b), das Ringskelett des Bicycloheptans-[1,2,2] mit zwei in 1,3-Stellung miteinander verknüpften Fünfringen, eine beträchtliche Spannung aufweist[1]), während die Modelle (a) des Cyclo-hexans und (c) Bicyclooctans-[2,2,2] mit zwei in 1,4-Stellung miteinander verknüpften Sechsringen völlig spannungsfrei aufzubauen sind.



In den bei unseren Versuchen verwandten ungesättigten Verbindungstypen liegt also die Doppelbindung einmal — bei B — in einem gespannten Ringsystem, während sie bei den übrigen Verbindungen der Typen A und C in Ringanordnungen eingelagert ist, die in gesättigtem Zustande

[1]) Vgl. z. B. Hückel, A. 455, 123 (1927).

Digitized by Google

spannungsfrei sind. Wir können also unsere bisherigen Versuchsergebnisse folgendermaßen zusammenfassen:

Die Doppelbindung in gespannten Ringsystemen vom Typus (b) des Bicyclo-heptans-(1,2,2) ist vor der Doppelbindung spannungsloser Ringanordnungen wie Cyclohexan (a) und Bicyclo-octan-(2,2,2) (c) durch ein außerordentlich gesteigertes Additionsvermögen für Phenylazid und ähnlich konstituierte Addenden ausgezeichnet. Während die Äthylenbindung in gespannten Ringsystemen bei gewöhnlicher Temperatur sich in kurzer Zeit unter Bildung von 4,5-Dihydro-1,2,3-triazol-derivaten aufrichtet, spricht die Doppelbindung analog konstituierter spannungsloser Ringe unter den gleichen Umständen und in der gleichen Zeit praktisch auf die erwähnten Addenden nicht an.

Dieser auffallende Unterschied in der Additionsfähigkeit ist um so bemerkenswerter, als unsere Kenntnisse über das unterschiedliche Verhalten der Doppelbindung in gespannten, bzw. ungespannten Ringsystemen bisher nur sehr gering sind.

Es liegt natürlich nahe, auf Grund von Modellvorstellungen — die ja die Verhältnisse in gesättigten Kohlenstoffringen häufig ausgezeichnet wiedergeben — eine Deutung zu suchen. Jedoch stößt die modellmäßige Darstellung der Doppelbindung immer wieder auf Schwierigkeiten, so daß Versuche in dieser Richtung zunächst unangebracht sind.

Wir beschränken uns daher auf den Hinweis, daß unsere bisherigen Ergebnisse zweifellos einen Unterschied in der Additionsfähigkeit gewisser ungesättigter — modellmäßig jedoch auch im gesättigten Zustand gespannter — Ringsysteme gegenüber der analog konstituierter ungespannter Ringe erkennen lassen. Ob aber die Spannung allein verantwortlich zu machen ist, ob demgemäß alle gespannten ungesättigten Verbindungen durch ein gesteigertes Additionsvermögen ausgezeichnet sind, sollen weitere Untersuchungen zeigen. In diesem Zusammenhange wird die Bearbeitung der homologen Reihe Cyclobuten,

Digitized by Google

Cyclopenten und Cyclohexen wichtig sein, die wir bereits in Angriff genommen haben[1]), aber wegen der Schwierigkeit der Materialbeschaffung noch nicht beendigen konnten. Abgesehen von seinem theoretischen Interesse ist das Additionsvermögen des Phenylazids ein ausgezeichnetes Hilfsmittel zur Erkennung des Bicyclo-heptens (VIII), von dem wir, wie in der nächsten Arbeit gezeigt wird, zur Konstitutionsermittlung Gebrauch machen konnten.

Wir bitten, uns den Ausbau der hier mitgeteilten Beobachtungen zu überlassen. Wir haben damit begonnen, außer den in dieser Arbeit verwandten ungesättigten Ringgebilden, auch andere mono- und polycyclische ungesättigte Ringsysteme systematisch zu bearbeiten; andererseits sind wir mit der Frage beschäftigt, ob auch andere Addenden als die in dieser Arbeit ausschließlich benutzten Derivate der Stickstoffwasserstoffsäure und des Diazomethans geeignet sind, ein abgestuftes Additionsvermögen der cyclischen Äthylenlücke nachzuweisen.

Der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft danken wir verbindlichst für die uns zur Verfügung gestellten Mittel.

Versuche.

Santen und Phenylazid (VII).

5 g Santen werden mit 5 g Phenylazid versetzt. Die Bildung eines wohlkrystallisierten Additionsproduktes kann bereits nach wenigen Stunden beim Abdunsten einiger Tropfen der Reaktionslösung auf dem Uhrglase nachgewiesen werden. Hat nach 2—3 Tagen die Krystallisation noch nicht eingesetzt, so wird sie durch Aussaat von einigen Krystallkeimen des Adduktes ausgelöst, worauf die Reaktionsmasse in wenigen Stunden von den glasharten, farblosen, höchst charakteristischen Krystallen des Triazols durchsetzt wird.

Der Versuch wird nach etwa 1 Woche aufgearbeitet. Das Addukt ist in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln verhältnismäßig leicht löslich. Mit Säuren übergossen, geht es unter lebhafter Stickstoffentwicklung rasch in Lösung.

[1]) Vgl. Dissertation H. Finzenhagen, Kiel 1931.

Digitized by Google

Zur Analyse wurde die Substanz aus Methylalkohol umkrystallisiert und im Vakuumexsiccator getrocknet. Schmelzp. 86°.

4,740 mg Subst.: 12,950 mg CO_2, 3,29 mg H_2O. — 2,790 mg Subst.: 0,419 ccm N (20°, 756 mm).

$C_{15}H_{19}N_3$	Ber.	C 74,7	H 7,9	N 17,4
	Gef.	„ 74,5	„ 7,8	„ 17,4

Δ^4-3,6-Endomethylen-tetrahydro-o-phtalsäure-anhydrid und Phenylazid. (IX).

0,5 g des Anhydrids — erhalten durch Addition von Maleinsäureanhydrid an Cyclopentadien — werden in 4 ccm reinem Essigester gelöst und mit 2 ccm Phenylazid versetzt. Im Verlaufe von 24 Stunden scheidet sich das Additionsprodukt als schneeweiße, glasharte Krystallmasse ab und wird nach 2—3 Tagen aufgearbeitet.

Der Körper bildet, aus Essigester umkrystallisiert, farblose, glitzernde Krystalle, die in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln auch in der Siedehitze nur mäßig löslich sind. Er zersetzt sich bei raschem Erhitzen im Kapillarrohr bei 225°.

4,750 mg Subst.: 11,105 mg CO_2, 2,15 mg H_2O. — 2,763 mg Subst.: 0,358 ccm N (21,5°, 754 mm).

$C_{15}H_{13}O_3N_3$	Ber.	C 63,6	H 4,6	N 14,8
	Gef.	„ 63,8	„ 5,1	„ 14,9

Werden die beiden Verbindungen *Δ^4-3,6-Endo-äthylen-tetrahydro-o-phtalsäureanhydrid* — erhalten durch Addition von Maleinsäure an $\Delta^{1,3}$-Cyclohexadien und *Δ,4-Tetrahydro-o-phtalsäure-anhydrid* — erhalten durch Addition von Maleinsäureanhydrid an Butadien — unter den oben genannten Bedingungen zusammengebracht, so hat auch nach 2 Monaten noch *keine* Krystallisation von Additionsprodukten eingesetzt.

Dihydro-monocylopentadien-chinon und Phenylazid. (XIII).

Eine Auflösung von 1 g Dihydro-monocyclopentadienchinon in einigen Tropfen Phenylazid erstarrt nach 12 bis 24 Stunden krystallinisch. Das Addukt bildet nach dem Umkrystallisieren aus Essigester farblose Nadeln, die sich bei raschem Erhitzen bei 194° unter Aufschäumen zersetzen.

4,759 mg Subst.: 12,080 mg CO_2, 2,57 mg H_2O. — 2,976 mg Subst.: 0,369 ccm N (21°, 754 mm).

Digitized by Google

$C_{17}H_{17}O_2N_3$	Ber.	C 69,2	H 5,8	N 14,2
	Gef.	„ 69,2	„ 6,0	„ 14,3

Im Gegensatz zum Dihydro-mono*cyclopentadien*-chinon ist unter den gleichen Reaktionsbedingungen beim *Dihydro-monocyclohexadien-chinon* und beim *Dihydro-monobutadien-chinon* auch nach Wochen noch *keine* Abscheidung von Additionsprodukten zu beobachten.

Dihydro-monocyclopentadien-chinon und Benzylazid.

Eine Auflösung von 0,6 g Dihydro-monocyclopentadien-chinon in 1,2 g Benzylazid nimmt bereits am nächsten Tage eine viskose Konsistenz an, um allmählich krystallinisch zu erstarren.

Zur Analyse wurde sie zweimal aus Essigester umkrystallisiert. Farblose, glänzende Krystalle. Schmelzp. 141°.

4,843, 4,670 mg Subst.: 12,420, 11,960 mg CO_2, 2,73, 2,64 mg H_2O. — 2,796 mg Subst.: 0,331 ccm N (21,5°, 754 mm).

$C_{18}H_{19}O_2N_3$	Ber.	C 69,9	H 6,2	N 13,6
	Gef.	„ 69,9, 69,9	„ 6,3, 6,3	„ 13,6.

Dihydro-monocyclopentadien-chinon und Diazoessigester.

0,5 g Dihydro-monocyclopentadien-chinon wird in 1 ccm Diazoessigester gelöst. Bereits nach einigen Tagen färbt sich die Lösung dunkelrot und nimmt eine immer viskoser werdende Konsistenz an, um allmählich, rascher beim Animpfen krystallinisch zu erstarren.

Zur Analyse wurde das Addukt aus Essigester umkrystallisiert. Farblose Krystalle. Schmelzp. 177°.

4,499, 4,658 mg Subst.: 10,200, 10,590 CO_2, 2,41 2,57 mg H_2O. — 3,170, 2,988 mg Subst.: 0,266, 0,250 ccm N (22°, 754 mm, 23°, 755 mm).

$C_{15}H_{18}O_4N_2$	Ber.	C 62,1	H 6,2	N 9,7
	Gef.	„ 61,8, 62,0	„ 6,0, 6,2	„ 9,7, 9,6.

Biscyclopentadien-chinon und Phenylazid (XV).

Eine gesättigte Lösung von 1 g Biscyclopentadien-chinon in Chloroform wird mit 2 ccm Phenylazid versetzt. Nach 1—2 Tagen beginnt die Lösung, farblose Krystalle abzuscheiden, deren Menge rasch zunimmt, bis das Ganze zu einem Brei von feinen Krystallen gesteht.

Digitized by Google

Da das Additionsprodukt in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln auch in der Siedehitze kaum merklich löslich ist, wurde es durch wiederholtes Auskochen mit Essigester zur Analyse vorbereitet. Bei raschem Erhitzen tritt oberhalb von 200° allmählich Dunkelfärbung ein, bis sich die Substanz bei 258° spontan unter heftiger Gasentwicklung und totaler Verkohlung zersetzt.

4,566 mg Subst.: 11,745 mg CO_2, 2,31 mg H_2O. — 2,576 mg Subst.: 0,386 ccm N (21,5°, 754 mm).

$C_{28}H_{26}O_2N_6$	Ber.	C 70,3	H 5,4	N 17,6
	Gef.	„ 70,2	„ 5,7	„ 17,2.

Im Gegensatz zum *Biscyclopentadien-chinon* ist beim *Biscyclohexadien-chinon* und beim *Bisbutadien-chinon* unter den gleichen Reaktionsbedingungen nach 2 Monaten noch *keine* merkliche Addition an Phenylazid eingetreten.

3,6-Endoxo-Δ^4-tetrahydro-o-phtalsäure-anhydrid (XVI).

0,5 g der Substanz, erhalten durch Addition von Maleinsäure-anhydrid an Furan, wird in 5 ccm Aceton aufgelöst und mit 2 ccm Phenylazid versetzt. Nach 24 Stunden scheiden sich farblose, glasharte Krystalle aus der Lösung ab.

Zur Analyse wurde das Addukt aus Essigester umkrystallisiert. Rasch im Kapillarröhrchen erhitzt, zersetzt es sich unter Gasentwicklung bei 200°.

4,849 mg Subst.: 10,485 mg CO_2, 1,73 mg H_2O. — 2,609 mg Subst.: 0,339 ccm N (21,5°, 754 mm).

$C_{14}H_{11}O_4N_3$	Ber.	C 58,9	H 3,9	N 14,7
	Gef.	„ 59,0	„ 4,0	„ 14,9.

N, N'-Dicarboxäthyl-3,6-endomethylen-tetrahydro-pyridazin und Phenylazid (XVII).

1 g Phenylazid und 2 g N, N'-Dicarboxäthyl-tetrahydropyridazin — erhalten durch Addition von Azodicarbonsäurediäthylester an Cyclopentadien — werden im Reagenzglase miteinander vermischt. Nach einigen Stunden ist die Reaktionslösung krystallinisch erstarrt.

Das Addukt wird zur Analyse zweimal aus Alkohol umkrystallisiert. Farblose Krystalle vom Schmelzp. 126°.

4,840 mg Subst.: 10,090 mg CO_2, 2,53 mg H_2O. — 2,587 mg Subst.: 0,440 ccm N (21°, 756 mm).

$C_{17}H_{21}O_4N_5$	Ber.	C 56,8	H 5,8	N 19,5
	Gef.	„ 56,9	„ 5,8	„ 19,6.

Digitized by Google

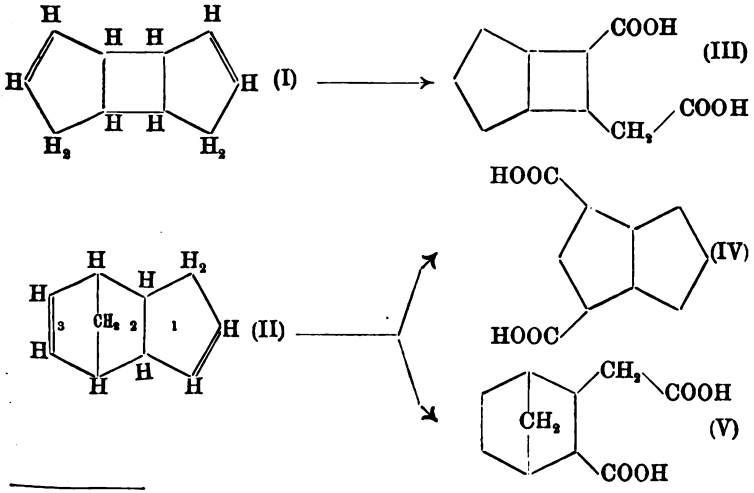
Zur Polymerisation cyclischer Kohlenwasserstoffe.

Von *Kurt Alder* und *Gerhard Stein.*

I. Mitteilung:
Die polymeren Formen des Cyclopentadiens.

Gemeinsam mit Hugo Finzenhagen.

Für das Dicyclopentadien haben bis in die neueste Zeit zwei Strukturformeln zur Diskussion gestanden. Die Entdecker des Cyclopentadiens, Krämer und Spilker[1]) erteilten dem Kohlenwasserstoff *symmetrische* Cyclobutanstruktur (I) und setzten den Dimerisationsprozeß des Dicyclopentadiens in Parallele zu dem Übergang der Zimtsäuren in die Truxillsäurereihe. Eine zweite Interpretation des Dimerisationsvorganges des Cyclopentadiens hat H. Wieland[2]) vorübergehend in Erwägung gezogen. Unter partieller 1,4-Addition kann sich die Vereinigung der beiden Cyclopentadien-Moleküle nach dem Schema der Dipentenbildung aus Isopren zu einem Dimeren von der *unsymmetrischen* Konstitution (II) vollziehen.



[1]) B. 29, 558 (1896). [2]) B. 39, 1492 (1906).

Digitized by Google

In neuerer Zeit haben Wieland und Bergel[1]) in einer umfassenden Untersuchung eine Entscheidung zwischen den beiden Strukturmöglichkeiten (I) und (II) nach folgendem Beweisverfahren zu fällen versucht. Durch abwechselnde oxydative Aufsprengung der beiden Seitenringe ist für den Fall der symmetrischen Struktur des Dicyclopentadiens nur *eine* Dicarbonsäure (III) — allerdings in zwei räumlichen Formen — zu erwarten, während ein unsymmetrisches Dicyclopentadien strukturell *zwei* Dicarbonsäuren (IV) und (V) in je zwei sterischen Varianten voraussehen läßt. Beim Abbau der beiden Seitenringe erhielten Wieland und Bergel zwei verschiedene miteinander isomere Dicarbonsäuren. Damit war die Entscheidung zwischen den beiden Strukturmöglichkeiten (I) und (II) für das Dicyclopentadien auf die Frage zurückgeführt, ob diese beiden isomeren Abbausäuren strukturverschieden sind oder bei struktureller Gleichheit lediglich im Verhältnis der cis-trans Isomerie zueinander stehen.

Diese abschließende Ergänzung der Wielandschen Untersuchungen haben neuerdings Bergel und Widmann[2]) versucht. Sie fanden, daß sich die eine dieser Säuren durch Umlagerung nach Hückel und Goth wenigstens teilweise in die andere überführen läßt, daß sie also, zwar sterisch verschieden, strukturell aber identisch sind. Damit schien die Formulierung des Dicyclopentadiens im Sinne der Formel (I) in struktureller Beziehung sichergestellt; und zwar um so mehr, als auch H. Staudinger[3]) und seine Schüler unabhängig von diesen Befunden auf Grund ganz andersartiger Argumentationen in mehreren Untersuchungen über die Polymerisation des Cyclopentadiens mit Nachdruck die Krämer und Spilkersche Formulierung des dimeren Kohlenwasserstoffs ausschließlich vertreten haben.

Die vorliegende Untersuchung geht von unserer Beobachtung aus, daß das Dicyclopentadien in lebhafter Reaktion Diazobenzolimid addiert. Da die Kenntnis der strukturellen

[1]) A. 446, 13 (1926) [2]) A. 467, 76 (1928).
[3]) Helv. VII, 23 (1924). — A. 447, 67 (1926). — A. 467, 73 (1928).

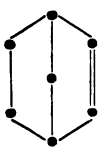
Digitized by Google

Voraussetzungen für dieses auffallende Additionsvermögen (vgl. die voranstehende Abhandlung) sich mit der symmetrischen Formulierung des Kohlenwasserstoffs nicht in Einklang bringen läßt, haben wir die Frage nach der Konstitution des Dicyclopentadiens erneut aufgerollt.

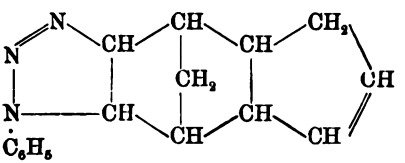
A. Konstitutionsbeweis.

In der vorstehenden Untersuchung wurde gezeigt, daß die Atomgruppierung (VI) eines Bicyclo-heptens-[1, 2, 2,] mit großer Leichtigkeit die Abkömmlinge der Stickstoffwasserstoffsäure, insbesondere das Diazobenzol-imid, unter Bildung von 4, 5-Dihydro-1, 2, 3,-triazolderivaten addiert. Da das Dicyclopentadien ebenfalls dieses Additionsvermögen besitzt, sind wir von der Annahme ausgegangen, daß ihm — trotz der vorliegenden Beweise für die symmetrische Formel (I) — dennoch die unsymmetrische Struktur (II) eines Bicycloheptens-[1, 2, 2]-abkömmlings zukommen müsse, die die Diazobenzol-imid-addition zwanglos erklärt. Wir fragen zunächst, ob sich mit einer solchen Annahme auch die früheren Beobachtungen in Einklang bringen lassen.

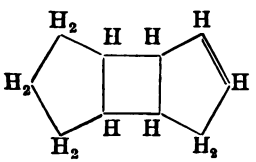
VI



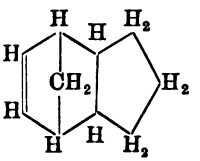
VII



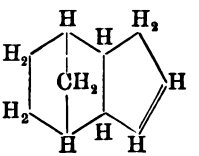
VIII



IX



X



Bei der erschöpfenden katalytischen Reduktion nimmt der Kohlenwasserstoff nach den Angaben verschiedener Autoren[1]) 4 Atome Wasserstoff auf. Dagegen erhält man — sowohl nach den Beobachtungen von Wieland[2]) wie von Staudinger[3]) — bei der partiellen Reduktion leicht, unter

[1]) C. 1903, II, 989 und Helv. VII, 28 (1924).
[2]) A. 446, 25 (1926). [3]) Helv. VII, 27 (1924).

Digitized by Google

Aufrichtung nur einer Doppelbindung, ein *Dihydro-dicyclopentadien.* Da die erwähnten Autoren von der Annahme der symmetrischen Formel von Krämer und Spilker ausgingen, die die Gleichwertigkeit beider Doppelbindungen verlangt, gab es für das Dihydro-dicyclopentadien nur *eine* Strukturmöglichkeit (VIII). Dagegen ist für unsere Formulierung mit *zwei ungleichwertigen* Doppelbindungen zunächst die Frage zu entscheiden: Welche der beiden ungleichen Doppelbindungen in der angenommenen unsymmetrischen Formel (II) fällt der partiellen Reduktion anheim? Hat das Dihydro-dicyclopentadien die Struktur IX oder X oder entstehen beide nebeneinander?

Wir haben die Reduktion mit einem möglichst schwachen Pd-Katalyten ausgeführt und nach der äußerst schnellen Aufnahme von 2 Atomen Wasserstoff ein so plötzliches Abklingen der Reduktionsgeschwindigkeit beobachtet, daß die Annahme eines selektiven Reduktionsprozesses, der zunächst nur eine der beiden Doppelbindungen erfaßt, sehr wahrscheinlich ist. Die Entscheidung zwischen den Formeln IX und X für das Dihydroprodukt geht mit großer Wahrscheinlichkeit aus seinem Verhalten gegen Diazobenzol-imid hervor, denn es hat das Additionsvermögen für Phenylazid vollständig verloren. Die beiden Wasserstoffatome müssen also die Doppelbindung des Bicyclo-hepten-systems erfaßt haben. Das Dihydro-dicyclopentadien hat demnach — die Richtigkeit unserer Annahme vorausgesetzt — die Konstitution X.

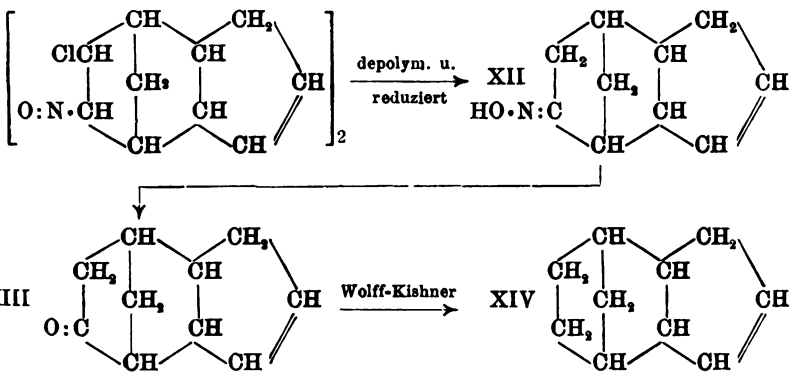
Noch ein zweiter Fall einer streng selektiven Addition an das Dicyclopentadien sei in diesem Zusammenhange erörtert, der für die späteren Ausführungen von Bedeutung ist. Krämer und Spilker[1]) haben gezeigt, daß das Dicyclopentadien leicht ein Molekül Nitrosylchlorid unter Bildung eines dimeren Nitrosochlorids (XI) addiert. Aus den Versuchen von Wieland[2]) geht hervor, daß das Nitrosyl-

[1]) B. 29, 558 (1896).

[2]) A. 446, 20 (1925). Wir geben der Übersichtlichkeit halber die Reaktionsfolge nur im Sinne der unsymmetrischen Formel wieder.

Digitized by Google

chlorid die gleiche Doppelbindung wie der Wasserstoff — nach unserer Voraussetzung die des Bicyclo-heptens — besetzt, denn er konnte das Nitrosochlorid über die Reaktionsfolge XI—XIV in das *gleiche* Dihydro-dicyclopentadien überführen, das auch bei der partiellen katalytischen Reduktion des Kohlenwasserstoffs entsteht.

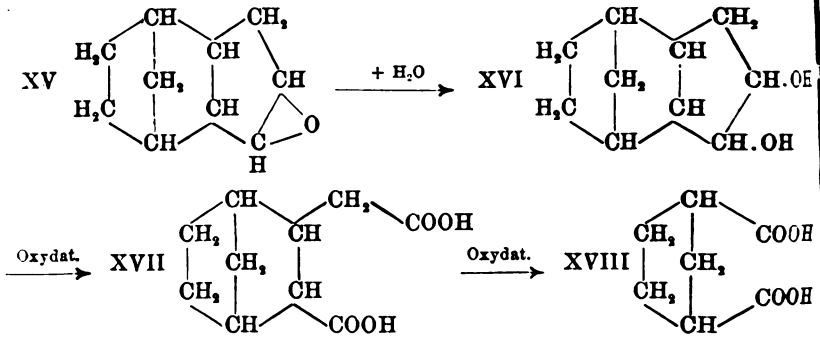


Wir fassen zusammen: Bei der Addition von Phenylazid, von Nitrosylchlorid und von Wasserstoff erfolgt die Addition streng selektiv an der Doppelbindung des Bicyclo-hepten-[1,2,2,]-systems. Weiter unten werden wir zeigen, daß es notwendig ist, diese Tatsache in jedem einzelnen Falle streng zu beweisen, da es in der Tat Addenden gibt, die, wie der aktive Sauerstoff, nicht selektiv addiert werden, sondern beide Doppelbindungen gleichzeitig angreifen.

Die eben abgeleitete Formel für das Dihydro-dicyclopentadien (X) ist einer experimentellen Prüfung zugänglich, und zwar auf Grund folgender Überlegung. Das Dihydrodicyclopentadien $C_{10}H_{14}$ geht nach Wieland und Bergel bei der Behandlung mit Benzo-persäure in ein Oxyd $C_{10}H_{14}O$ über, dessen zugehöriges Glykol $C_{10}H_{16}O_2$ bei der Permanganat-oxydation zu einer Dicarbonsäure $C_{10}H_{14}O_4$ aufgespalten wird. Übertragen auf die unsymmetrische Formulierung (II) findet diese Reaktionsfolge in den Strukturbildern XV—XVII ihren Ausdruck, insbesondere folgt für *das Endprodukt des Abbaus, die Dicarbonsäure* $C_{10}H_{14}O_4$, *die*

Digitized by Google

Konstitution einer 3,6-Endo-methylen-hexahydro-homophthalsäure (XVII).



Damit ist der Weg gegeben, die Richtigkeit der von uns vermuteten Struktur (II) des Dicyclopentadiens zu prüfen. Läßt sich nämlich der Abbau so weit treiben, daß außer dem Ring 1 auch noch der benachbarte Ring 2 angegriffen wird, so muß unter den Spaltstücken die Cyclopentan-1,3-dicarbonsäure, die nur noch den Ring 3 enthält, aufzufinden sein, deren Auftreten nur mit der unsymmetrischen Struktur des Dicyclopentadiens vereinbar ist. Dieser Abbau läßt sich in der Tat verwirklichen. Die Säure XVII kann nämlich nach Bergel und Widmann bequem und in guter Ausbeute durch direkte Permanganatoxydation aus dem Dihydro-dicyclopentadien erhalten werden. Bei der Wiederholung dieser Versuche erhielten wir ebenfalls diese Säure $C_{10}H_{14}O_4$, aber stets begleitet von beträchtlichen Mengen saurer Sirupe, die nicht zum Krystallisieren zu bringen waren. Danach schien es, als sei der oxydative Eingriff in das Molekül des Dihydro-dicyclopentadiens teilweise weiter gegangen. In der Annahme, daß dabei Dicarbonsäuren auftreten, die über ihre Anhydride getrennt werden konnten, haben wir die öligen Reaktionsprodukte mit Essigsäure-anhydrid gekocht. Der Versuch hat alle unsere Erwartungen übertroffen. Bei der Destillation der Reaktionsmassen im Vakuum krystallisiert in der Vorlage in reichlicher Menge das Cyclopentan-1,3-dicarbonsäure-anhydrid aus.

Durch diesen Befund wird die symmetrische Cyclo-

Digitized by Google

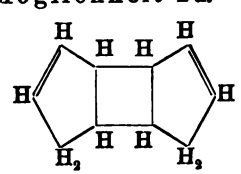
butanformel (I) von Krämer und Spilker endgültig ausgeschlossen und die unsymmetrische Struktur (II) eines Bicyclo-hepten-derivates für das Dicyclopentadien exakt bewiesen. Der Dimerisationsprozeß des Cyclopentadiens ist also eine partielle 1,4-Addition, die der Norterpen-Bildung[1]) aus Butadien und der Dipenten[2])-bildung aus Isopren vollkommen entspricht. Gleichzeitig folgt, indem man rückwärts schließt, die Richtigkeit der Formulierungen für das Dihydro-dicyclopentadien (X), das Diazobenzol-imid-addukt (VII) und das Nitrosochlorid (XI), auf das wir sogleich zurückkommen werden.

B. Spezielle Folgerungen.

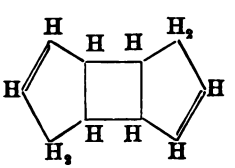
Die unsymmetrische Strukturformel für das Dicyclopentadien läßt eine Reihe von speziellen Folgerungen zu:

I. Staudinger hat zuerst darauf aufmerksam gemacht, daß die Krämer- und Spilkersche Auffassung des Dimerisationsvorganges zwei strukturisomere Dicyclopentadiene (a) und (b) erwarten läßt, die sich durch die gegenseitige Lage der Doppelbindungen unterscheiden. Staudinger und Rheiner wollten auch in dem „flüssigen" Dimeren ein zweites Isomeres gefunden haben. Indessen stellte Wieland fest, daß „auch der bei Raumtemperatur flüssige Kohlenwasserstoff praktisch einheitliches Dicyclopentadien darstellt", und Staudinger und Bruson erkannten später das flüssige Dicyclopentadien als ein Gemisch von viel Di- und wenig Tri-cyclopentadien. Die Erfahrung zeigt, daß es nur ein Dicyclopentadien gibt, und die unsymmetrische Formulierung läßt auch strukturell nur eine Möglichkeit zu.

a)



b)

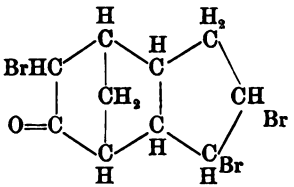


[1]) Hofmann u. Tank, Z. Ang. 25, 1465 (1912).
[2]) Wallach, A. 227, 295 (1885).

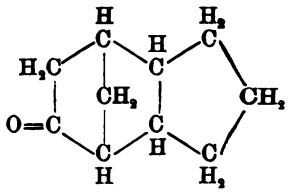
Digitized by Google

II. Auf die unsymmetrische Formulierung des Dicyclopentadiens übertragen, muß die Abwandlung des Dicyclopentadien-nitrosochlorides zu einem ungesättigten Keton $C_{10}H_{12}O$ — wie oben nachgewiesen worden ist — durch die Formelreihe XI—XIII wiedergegeben werden. Nach der Depolymerisation des dimeren Dicyclopentadien-nitrosochlorids (XI) zum Monomeren, wird dieses zum Oxim (XII) des ungesättigten Ketons (XIII) reduziert. Nach Wieland und Bergel[1]) geht dieses ungesättigte Keton (XIII) bei der Einwirkung von überschüssigem Brom unter HBr-Entwicklung in ein „Keto-tribrom-tetrahydro-dicyclopentadien" über. Von dieser Tribrom-Verbindung heben die Autoren ihre Beständigkeit gegen Alkalien als besonders auffallend hervor. Selbst $2^1/_2$ stündiges Kochen mit methylalkoholischem Kali verändert die Verbindung nicht. Nach unseren Vorstellungen kann dem Tribrom-keton entsprechend seiner Entstehung aus dem ungesättigten Keton (XIII) nur die Formel XIX zukommen. Diese Struktur erklärt auch die Beständigkeit der Tribromverbindung gegen Alkalien. Das der C = O-Gruppe benachbarte Bromatom kann nur mit dem Wasserstoffatom des Brückenkopfes Bromwasserstoff abspalten, was nach den Erfahrungen in der Campherreihe (Satz von Bredt) nicht zu erwarten ist.

XIX



XX



III. Nachdem oben gezeigt worden ist, daß bei der Oxydation des Dihydro-dicyclopentadiens der Ring 1 der Formel II gesprengt worden ist, können wir auch eine zweite Folge von Abbaureaktionen eindeutig festlegen, die ebenfalls von Wieland durchgeführt worden ist, und die ihren Ausgang nimmt von dem Ringketon (XX), das durch katalytische Reduktion des ungesättigten Ketons (XIII)

[1]) A. a. O., S. 23.

Digitized by Google

entsteht. Die Oxydation dieses cyclischen Ketons (XX) *mit Salpetersäure* in der Wärme lieferte Wieland und Bergel[1]) eine Dicarbonsäure $C_{10}H_{14}O_4$ (nach der Bezeichnung von Bergel und Widmann Säure A: Schmelzp. 200°). Bergel und Widmann[2]) bestätigen das Auftreten dieser Säure, dagegen erhalten sie bei der Oxydation des gleichen Ringketons (XX) *mit Permanganat* eine neue isomere Säure (nach der Bezeichnung von Bergel und Widmann Säure D: Schmelzp. 232°). Das Auftreten von zwei isomeren Säuren $C_{10}H_{14}O_4$ aus dem gleichen Ausgangsmaterial, lediglich bedingt durch den Wechsel des Oxydationsmittels, legt die Vermutung nahe, daß die beiden Säuren im Verhältnis der cis-trans-Isomerie zueinander stehen. Aus den Angaben von Bergel und Widmann ist jedoch zu entnehmen, daß diese Annahme nicht zutrifft, denn bei der Umlagerung der Säure D nach Hückel und Goth entsteht daraus eine neue Säure $C_{10}H_{14}O_4$ (nach der Bezeichnung von Bergel und Widmann Säure C) die sicher die *trans-Form der Säure D* darstellt. Da die Konstitution des Ringketons XX die Entstehung von *zwei strukturell* isomeren Dicarbonsäuren $C_{10}H_{14}O_4$ (A) und (D) nicht erwarten läßt, muß eine der beiden Säuren „überzählig" sein.

Wir haben daher die Oxydation des Ketons wiederholt, aber — abweichend von der Vorschrift Wielands — Salpetersäure in der Kälte einwirken lassen. Dabei entsteht *nicht* die Säure A (Schmelzp. 200°), sondern *in ausgezeichneter Ausbeute die gleiche Säure D, die Bergel und Widmann bei der Oxydation mit Permanganat erhalten haben.* Unter Berücksichtigung der Formel XX für das Ringketon folgt daraus: Die Säure $C_{10}H_{14}O_4$ (F. 232°, Säure D von Bergel und Widmann) ist die cis-Pentalan-1,3-dicarbonsäure (XXI)[3]), deren trans-Form (XXII) (Schmelzp. 178°, Säure C von Bergel und Widmann) durch Esterumlagerung nach Hückel und Goth daraus entsteht. Die Tatsache, daß die *trans*-Form *niedriger* schmilzt als das *cis*-Isomere ist in der Reihe der cyclischen Glutarsäuren,

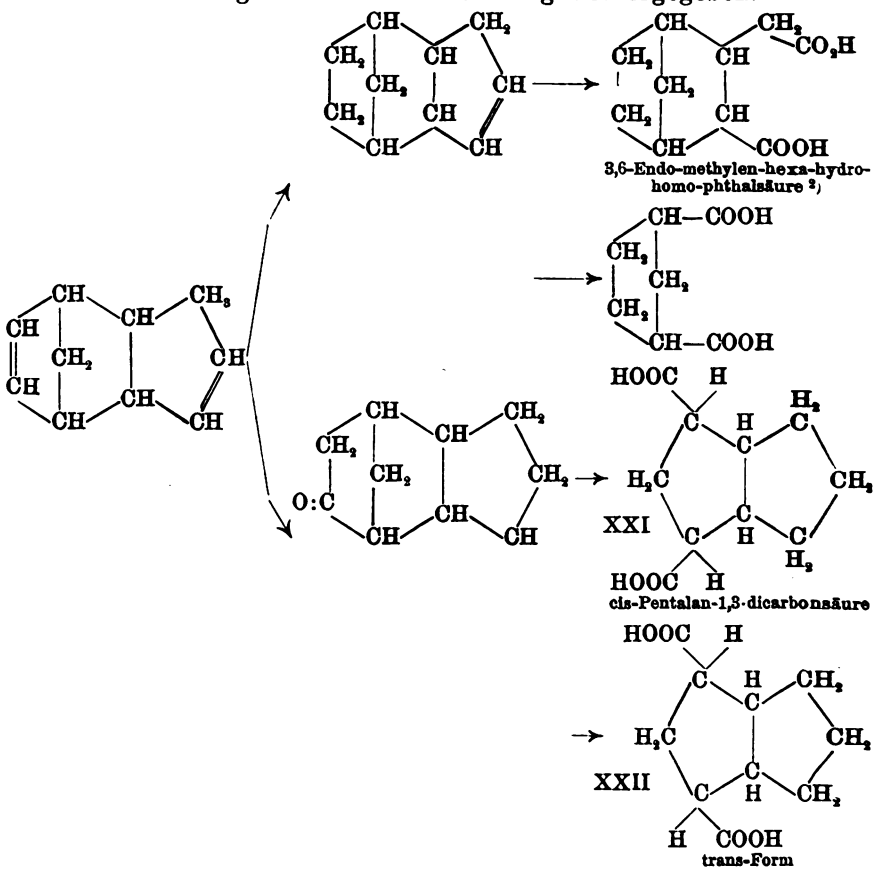
[1]) a. a. O., S. 24. [2]) a. a. O., S. 83.

[3]) Zur Nomenklatur s. G. Schröter, **A. 426, 2** (1922).

Digitized by Google

der die beiden Pentalan-1,3-dicarbonsäuren zuzuordnen sind, eine geläufige Erscheinung.[1])

Um die verwickelten Verhältnisse bei der Oxydation der verschiedenen Ringe des Dicyclopentadiens übersichtlich hervortreten zu lassen, seien die Hauptetappen des Abbaus in nachfolgender Zusammenstellung wiedergegeben:



[1]) Vgl. die beiden Cyclopentan-1,3-dicarbonsäuren, die Campher- und Isocamphersäuren, die Apocamphersäuren u. a. m. (s. Aschan: Naphthenverbindungen, Terpene u. Campherarten, Berlin u. Leipzig 1929, Seite 94.)

[2]) Die Stellung der beiden Carboxyle zueinander bleibt bei dieser Säure noch unbestimmt; doch ist nach orientierenden Versuchen (vgl. Dissertation H. Finzenhagen, Kiel 1931) anzunehmen, daß diese Säure der trans-Reihe angehört.

Digitized by Google

Es bleibt nun noch die Frage zu beantworten, wie das Auftreten der „überzähligen" Abbausäure A (Schmelzpunkt 200°) zu deuten ist. Aus den Angaben von Bergel und Widmann läßt sich bereits mit größter Wahrscheinlichkeit entnehmen, daß die Säure A, die die *gleiche* Zusammensetzung hat wie die Säure D und aus *dem gleichen Ringketon* (XX) durch Oxydation gebildet wird, wohl zum größten Teil aus dieser Säure D besteht, wie aus der nachfolgenden Zusammenstellung der Daten von Bergel und Widmann hervorgeht:

Säure A: Schmelzp. 200°, Dimethylester Schmelzp. 72,5°,
umgel. kleinerer Teil Säure B: Schmelzp. 134°,
größerer „ „ C: „ 178°.
Säure D: Schmelzp. 232°, Dimethylester Schmelzp. 77,5°,
umgel. Säure C: Schmelzp. 178°.
Mischprobe: Schmelzp. 220—225°.

Jeder Zweifel an dieser Vermutung schwindet, wenn man das Verhalten der beiden in Frage stehenden Säuren A und D bei der Esterumlagerung vergleicht. Nach den Beobachtungen von Bergel und Widmann geht dabei die Säure D (Schmelzp. 232°) *ausschließlich* in ihr *trans*-Isomeres C (Schmelzp. 178°) über, während das Umlagerungsprodukt der Säure A aus *zwei Anteilen* besteht: Einem größeren, bestehend aus der gleichen Säure C und einem kleineren, der sich als identisch mit der Säure B (Schmelzp. 134°)[1]) erweist, die aus dem Dihydro-dicyclopentadien durch Sprengung des Ringes 1 entsteht. Die Säure A ist ein Gemisch und sämtliche von Bergel und Widmann aus ihrer Einheitlichkeit abgeleiteten Schlüsse, ins-

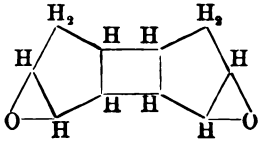
[1]) Das Auftreten der Säure B unter den Oxydationsprodukten des Ketons XX bleibt schwer verständlich. Es ist anzunehmen, daß das von Bergel und Widmann verwandte Ketonpräparat nicht einheitlich gewesen ist, sei es, daß die Nitrosylchlorid-Addition in ungeordneter Menge auch die „andere" Doppelbindung erfaßt, sei es, was wahrscheinlicher ist, daß bei der Depolymerisation des dimeren Nitrosochlorids in der Hitze Nebenreaktionen eintreten. Jedenfalls bleiben bei der Verwendung von reinem Ketonmaterial diese Komplikationen fort.

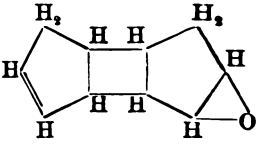
Digitized by Google

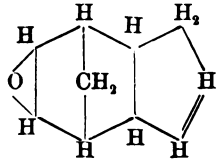
besondere der Beweis der symmetrischen Dicyclopentadien-Formel, sind hinfällig.

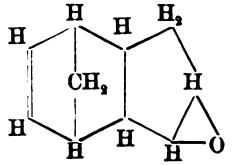
C. Oxyde des Dicyclopentadiens.

Nach der unsymmetrischen Formel für das Dicyclopentadien sind seine beiden Doppelbindungen *ungleichwertig*, und die Addition von Diazobenzol-imid, von Nitrosylchlorid und von den ersten zwei Wasserstoffatomen erfolgt selektiv an der Doppelbindung des Bicycloheptenringes. Im Verlauf der Untersuchung hat sich gezeigt, daß diese Bevorzugung der einen Doppelbindung nicht allgemein ist, sondern von der Natur der Addenden abhängt. Dies zeigt sich bei der Addition von aktivem Sauerstoff.

XXII 

XXIII 

XXIV 

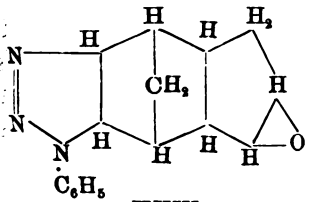
XXV 

Bei der Einwirkung von überschüssiger Benzopersäure erhielten Wieland und Bergel, sowie Bergel und Widmann ein Dioxyd des Kohlenwasserstoffs, dem sie die Formel XXII zuerteilen. Bei der Einwirkung von nur 1 Mol. Benzopersäure entsteht nach Wieland ein Monoxyd vom Schmelzp. 64°. Wir erhielten beim Arbeiten unter den mildesten Bedingungen (— 12°) stets Präparate von der Zusammensetzung eines Monoxydes, aber von erheblich höherem unscharfem Schmelzp. (75—85°). Wir vermuteten daher, *daß ein Gemisch der beiden nach der unsymmetrischen Formel zu erwartenden Monoxyde XXIV und XXV vorliege.* Dies läßt sich in der Tat zeigen. Wegen der überaus ungünstigen Löslichkeitsverhältnisse der Oxyde — die Präparate zerfließen bereits im Petroläther dampf —

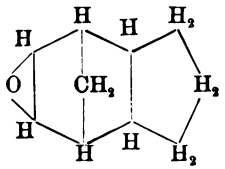
Digitized by Google

schien eine Trennung durch Krystallisation völlig aussichtslos. Dagegen *gelingt die Aufteilung des Gemisches mit Hilfe von Diazobenzol-imid mühelos.*

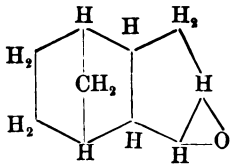
Während das Oxyd XXV, in dem die Doppelbindung des Bicycloheptens nicht besetzt ist, in kurzer Zeit quantitativ Diazobenzolimid addiert, bleibt das andere Oxyd XXIV unverändert und kann aus den Mutterlaugen der Additionsverbindung XXVI rein isoliert werden.



XXVI



XXVII



XXVIII

Bei der katalytischen Hydrierung dieses Anteils (XXIV) entsteht unter Aufnahme von zwei Atomen Wasserstoff das gesättigte Oxyd XXVII vom Schmelzp. 118—119°, während für das damit isomere Dihydro-dicyclopentadien-oxyd XXVIII, das Wieland durch Einwirkung von Benzopersäure auf das Dihydro-dicyclopentadien erhalten hat, wesentlich niedriger schmilzt, nach Wieland und Bergel[1]) bei 91,5° und nach Bergel und Widmann[2]) und auch nach unseren Beobachtungen bei 98°.

Die Erkenntnis, daß sich das Dicyclopentadien-monoxyd aus zwei Anteilen (XXIV und XXV) zusammensetzt, ist ebenfalls ein Beweis für die unsymmetrische Struktur des dimeren Kohlenwasserstoffs. Der vermeintliche Nachweis von Bergel und Widmann, „daß das aus Dihydro-dicyclopentadien erhaltene Oxyd identisch sei mit dem durch primäre Oxydation und nachfolgende Hydrierung entstandenen", beruht auf einem Irrtum, da das bei der Oxydation des Dicyclopentadiens nach Prileschajew entstehende Monoxyd, wie wir zeigen konnten, ein Gemisch der beiden nach der unsymmetrischen Formulierung möglichen Oxyde darstellt.

[1]) a. a. O., S. 28. [2]) a. a. O., S. 86.

Digitized by Google

D. Polycyclopentadiene.

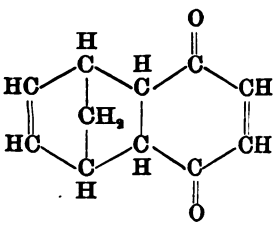
Während Wieland die Konstitutionserforschung des Dicyclopentadiens auf die Methoden des oxydativen Abbaus gründete, hat Staudinger[1]) die Lösung des gleichen Problems mit Hilfe von ganz anderen Prinzipien angestrebt. Ausgehend von seinen Erfahrungen über die Beständigkeit der Keten-Polymerisationsprodukte und der Keten-Addukte an ungesättigte Kohlenwasserstoffe hat er in seinen Untersuchungen über das Dicyclopentadien durchgehends die Krämer- und Spilkersche Cyclobutan-Formel des Kohlenwasserstoffs befürwortet, und zwar vornehmlich auf Grund von zwei Erfahrungstatsachen. Die auffallende Eigenschaft des Kohlenwasserstoffs, sich beim Erhitzen leicht in die monomere Form aufzuspalten, teilt das Dicyclopentadien mit den dimolekularen Polymerisationsprodukten der Ketene, denen Cyclobutan-Struktur zuzuerkennen ist. Die Tendenz zur thermischen Dissoziation des Dicyclopentadiens würde also durch die Cyclobutan-Struktur einen befriedigenden Ausdruck finden, ein Analogieschluß, der noch dadurch an Wahrscheinlichkeit gewinnt, daß der Tetra-methylen-Ring, an und für sich bereits zum thermischen Zerfall neigend, erfahrungsgemäß besonders unbeständig wird, wenn ihm — wie im Dicyclopentadien der symmetrischen Formulierung — Äthylenbindungen benachbart sind. Tatsächlich hat Staudinger die zuletzt genannte Folgerung bei den Reduktionsprodukten des Dicyclopentadiens bestätigt gefunden.

Schon das Dihydro-dicyclopentadien zerfällt erheblich schwerer als das Dimere selbst und das Tetrahydro-dicyclopentadien ist auch bei Atmosphärendruck vollkommen unzersetzt destillierbar und spaltet sich selbst am hellglühenden Platinkontakt nur unvollständig in Cyclopenten auf. Trotzdem ist die Staudingersche Argumentation nach unseren Erfahrungen unhaltbar. Es ist nachgewiesen worden, daß auch Additionsverbindungen vom Typus des Bicycloheptens, über deren Konstitution kein Zweifel mehr

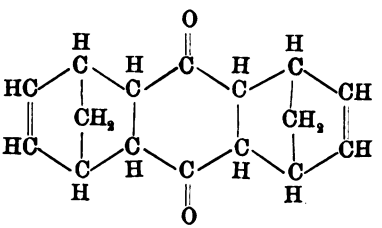
[1]) a. a. O.

Digitized by Google

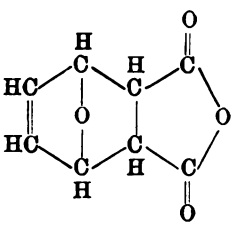
herrscht — wir erinnern an die Cyclopentadien-Chinone (XXIX und XXX) von Albrecht[1]), sowie an das Addukt von Maleinsäure-anhydrid an Furan (XXXI) von Diels und Alder[2]) — bei völlig analoger Struktur wie das Dicyclopentadien die gleichen Stabilitätsverhältnisse aufweisen. Bereits bei gelinder Temperatur erleiden sie vollständigen Zerfall in die Komponenten, während ihre Reduktionsprodukte durchaus stabil gegen thermische Einflüsse sind.



XXIX



XXX

XXXI 

Die thermische Dissoziation des Dicyclopentadiens kann also zur Entscheidung einer symmetrischen oder unsymmetrischen Formulierung des Kohlenwasserstoffs nicht herangezogen werden.

Das zweite Argument, mit dem Staudinger die Formulierung des Kohlenwasserstoffs begründet, ist aus der Fähigkeit des Cyclopentadiens abgeleitet, sich über das Dimere hinaus zu höheren Aggregaten zu polymerisieren. Durch den Ausbau einiger älterer Angaben von Kronstein[3]), sowie von Weger[4]) gelang Staudinger und seiner Schule die Darstellung des Tri-, Tetra-, Penta- und Polycyclopentadiens.

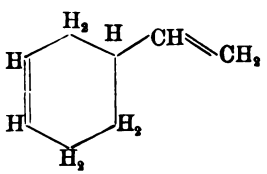
---

[1]) A. 348, 31 (1906).
[2]) B. 62, 554 (1929).
[3]) B. 35, 4151 (1902).
[4]) Z. Ang. 22, 345 (1909).

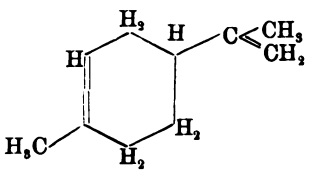
Digitized by Google

Es unterliegt keinem Zweifel, daß dieser Nachweis der Existenz einer gleichmäßig ansteigenden Reihe von Aggregaten des Monocyclopentadiens eines der stärksten Argumente für die symmetrische Vierring-Formel des Dicyclopentadiens abgegeben hat, vornehmlich deshalb, weil der Übergang von dem Dimeren zum Trimeren usw. ganz analog dem Übergang vom Monomeren zum Dimeren gedeutet werden kann.

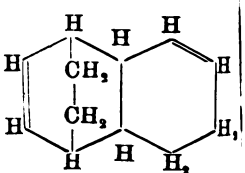
Diese Auffassung gewinnt noch an Wahrscheinlichkeit, wenn man die bei der Dimerisation anderer, dem Cyclopentadien analog konstituierter Kohlenwasserstoffe auftretenden Verhältnisse berücksichtigt. Auch das Butadien, das Isopren und das $\Delta^{1,3}$-Cyclohexadien gehen — wenn auch viel schwieriger als das Cyclopentadien — in Dimere über, deren Konstitution weitgehend sichergestellt worden ist. Hier vollzieht sich der Vorgang ausschließlich nach dem Prinzip der partiellen 1,4-Addition und führt im Falle des Butadiens zum Norterpen[1]) (XXXII), beim Isopren zum Dipenten[2]) (XXXIII) und beim $\Delta^{1,3}$-Cyclohexadien zum Dimeren von der Konstitution[3]) XXXIV.



XXXII



XXXIII



XXXIV

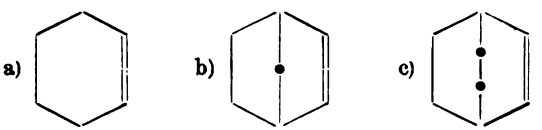
Die Tatsache, daß in allen genannten Fällen eine dem Cyclopentadien entsprechende aufsteigende Folge von Polymeren bislang nicht beobachtet worden ist, könnte die Schlußfolgerung nahelegen, daß beim Cyclopentadien bereits die erste Polymerisationsphase, der Übergang vom Monomeren zum Dimeren, einer anderen Gesetzmäßigkeit gehorcht, die sich bei den weiteren Übergängen zu den höheren Polymeren wiederholt. Auch dieser Schluß ist

---

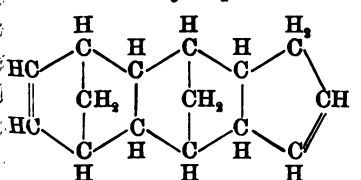
[1]) Hofmann u. Tank, a. a. O. [2]) Wallach, a. a. O.
[3]) Hofmann u. Damm, C. 1926, I, 2342.

Digitized by Google

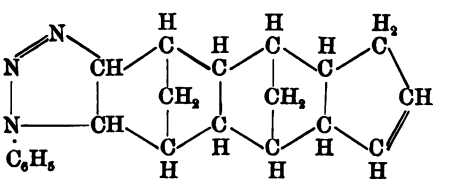
irrig. Unsere Beweisführung schließt jeden Zweifel daran aus, daß die Dimerisation des Cyclopentadiens sich ebenfalls nach dem Prinzip der partiellen 1,4-Addition abspielt, ja, daß sie wegen der erstaunlichen Leichtigkeit, mit der sie vor sich geht, als idealster Fall dieser Art überhaupt anzusprechen ist. Darüber hinaus gestatten unsere Beobachtungen über das gestufte Additionsvermögen von Doppelbindungen in verschiedenen Ringsystemen eine sehr befriedigende Interpretation der auffallenden Tatsache, daß die Bildung von Aggregaten mit gleichmäßig ansteigender Zahl von monomeren Bausteinen unter den einfachen Dien-Kohlenwasserstoffen gerade ein Reservat des Cyclopentadiens darstellt. Für die im Norterpen und Dicyclohexadien vorliegenden Ringsysteme des Cyclohexens (a) und des Bicyclo-octens-[2,2,2]-(c) haben wir nachweisen können, daß sie die auffallende Additionsfähigkeit des Bicycloheptens-[1,2,2] (b) *nicht* besitzen.



Es ist danach erklärlich, daß das Dicyclopentadien mit dieser reaktionsfähigen Anordnung (b) auch ein weiteres Cyclopentadien addiert, während ein entsprechender Prozeß weder beim Norterpen, noch beim Dicyclohexadien bisher beobachtet worden ist. Unter der Annahme, daß die Angliederung des dritten Cyclopentadienrestes an das Dimere wieder durch partielle 1,4-Addition vor sich geht, kommt dem Tricyclopentadien die Konstitution XXXV zu.



XXXV

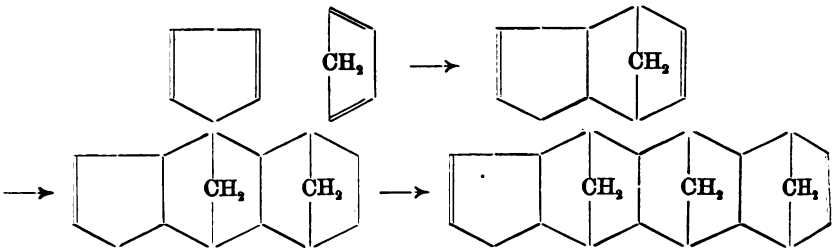


XXXVI

Das Tricyclopentadien müßte danach auch die Bicyclohepten-Gruppierung enthalten, die wir leicht sicherstellen

Digitized by Google

konnten. Es addiert genau wie das Dimere lebhaft 1 Mol. Diazobenzol-imid unter Bildung eines ausgezeichnet definierten 4,5-Dihydro-1,2,3-triazolderivates (XXXVI). Dieses Verhalten berechtigt zu der Annahme, daß der Übergang vom Tri- zum Tetracyclopentadien eine analoge Deutung findet, d. h. es ist das Staudingersche Schema der Cyclopentadien-Polymerisation durch die nachstehende Formelreihe zu ersetzen:



Entsprechend der ersten *unsymmetrisch* verlaufenden Polymerisationsphase vollzieht sich nach unserer Interpretation die Angliederung von weiteren Cyclopentadienmolekülen an das Dicyclopentadien nur in einer Richtung, so daß bei jeder weiteren Addition strukturell stets nur ein neues Gebilde entstehen kann, während das Schema der Vierring-Addition von Staudinger, das strukturell zwei Dimere, vier Trimere usw. erwarten läßt, die beobachteten Tatsachen nicht wiederzugeben vermag, wie Staudinger[1]) selbst feststellt:

„Solche Isomere sollten natürlich beim Tricyclopentadien und bei den höheren Polymerisationsprodukten in noch größerer Zahl als beim Dicyclopentadien vorhanden sein. Dies ist aber merkwürdigerweise nicht der Fall; bei richtigem Arbeiten erhält man sofort die Polymerisationsprodukte als einheitliche Stoffe von scharfem Schmelzpunkt. Es ist also auffallend, daß die weitere Anlagerung von Cyclopentadienmolekülen an das Dicyclopentadien nur in einer Richtung verläuft, daß man also bei der weiteren Polymerisation dieselbe Beobachtung macht wie bei der Bildung des Dicyclopentadiens."

Wir haben die Konstitutionsermittlung des Tri- und Tetracyclopentadiens in Angriff genommen.

[1]) Staudinger u. Bruson, A. 447, 99 (1926).

Digitized by Google

Der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft sprechen wir für die Gewährung der Mittel, die uns die Untersuchung ermöglicht haben, unseren verbindlichsten Dank aus.

Versuche.

Dicyclopentadien und Phenylazid (VII).

Werden 6 g Dicyclopentadien mit 5 g Phenylazid versetzt, so gibt sich die nach einigen Minuten von selbst einsetzende Reaktion durch deutliche Erwärmung kund. Bisweilen ist es nötig, die Umsetzung durch kurzes Kühlen mit Eiswasser zu mäßigen. Allmählich erstarrt die Reaktionsmasse zu einem kompakten, schwach gefärbten Krystallkuchen. Ausbeute quantitativ.

Zur Reinigung wird die Substanz 1—2 mal aus Äthylalkohol umkrystallisiert und dabei in wohlausgebildeten, weißen Krystallen erhalten, die bei 130—131° schmelzen.

Das Additionsprodukt ist in den gebräuchlichen, organischen Lösungsmitteln nur mäßig löslich. Es entfärbt eine Auflösung von Permanganat in Aceton allmählich und wird von Mineralsäuren unter lebhafter Stickstoffentwicklung zersetzt.

5,130 mg Subst.: 14,355 mg CO_2, 3,01 mg H_2O. — 2,732, 2,631 mg Subst.: 0,390, 0,376 ccm N_2 (21°, 759 mm).

$C_{16}H_{17}N_3$	Ber.	C 76,5	H 6,8	N 16,7
	Gef.	„ 76,3	„ 6,6	„ 16,6, 16,6.

Partielle Hydrierung des Dicyclopentadiens.

Dihydro-dicyclopentadien (X).

20 g Dicyclopentadien werden in 300 ccm Alkohol gelöst und mit 0,1 g Pd-Kolloid in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. In 25 Minuten werden unter starker Erwärmung 3400 ccm Wasserstoff aufgenommen (berechnet für eine Doppelbindung: 3400 ccm). Die Reaktion kommt fast zum Stillstand. Man unterbricht den Versuch, fällt das Dihydro-dicyclopentadien mit viel Wasser und äthert aus. Der Ätherrückstand wird zur Entfernung des Katalysators in Chloroform aufgenommen und vom ausgeflockten Katalysator abfiltriert. Nach dem Verdampfen des Chloroforms wird der Rückstand im Vakuum destilliert. Das Dihydro-dicyclopentadien erstarrt in der Vorlage zu einer

Digitized by Google

farblosen, campherartigen Masse vom Schmelzp. 50—51°. (Wieland und Bergel 48°, Staudinger und Rheiner 57°).

Löst man das Dihydro-dicyclopentadien in Diazobenzolimid auf, so ist — ganz im Gegensatz zum Dicyclopentadien — auch nach Wochen *keine* Addition der Komponenten nachzuweisen.

Oxydation des Dihydro-dicyclopentadiens.

3,6-Endomethylen-hexahydro-homo-phtalsäure (XVII). *Cyclopentan-1,3-dicarbonsäure* (XVIII).

In eine Lösung von 10 g Dihydro-dicyclopentadien in 100 ccm stabilem Aceton werden 30 g feingepulvertes Kaliumpermanganat in kleinen Portionen eingetragen. Dabei erwärmt sich das Gemisch ziemlich stark. Man fährt mit dem Rühren solange fort, bis alles Permanganat verbraucht ist, verdünnt dann mit Wasser und filtriert vom abgeschiedenen Braunstein ab. Das Filtrat wird auf dem Wasserbade eingeengt.

Der Braunstein wird mit schwefliger Säure in Lösung gebracht, die saure Lösung ausgeäthert, und dem Äther werden schließlich durch Ausschütteln mit Sodalösung die sauren Anteile entzogen. Diese Sodalösung wird mit dem ersten alkalischen Filtrat vereinigt, das Ganze nochmals zur Entfernung von nicht sauren Anteilen ausgeäthert und nach weiterem Einengen angesäuert. Dabei scheiden sich die Oxydationsprodukte zum Teil ölig ab. Man äthert erschöpfend aus und trocknet die Ätherlösung mit Natriumsulfat. Nach dem Abdampfen des Äthers hinterbleibt ein dunkelgefärbter Syrup, der beim Anreiben allmählich die 3,6-Endo-methylen-hexahydro-homo-phtalsäure krystallinisch abscheidet. Nach zwei Tagen verreibt man den Krystallbrei mit wenig Wasser und saugt den Niederschlag ab.

Mehrfach aus Wasser umgelöst, zeigt die Säure den Schmelzpunkt 137° (Wieland und Bergel 134°).

Das Filtrat wird erneut eingedampft und scheidet auch nach längerem Stehen meistens keine Krystalle mehr ab. Man nimmt den Rückstand mit Äther auf, trocknet sorgfältig und kocht nach vollständiger Entfernung des Äthers 8 Stunden lang mit Essigsäureanhydrid. Nach dem Abdampfen des überschüssigen Essigsäureanhydrids im Vakuum wird der dunkel gefärbte Rückstand bei 18 mm aus einem Paraffinbad destilliert. Dabei wurden folgende Fraktionen aufgefangen:

1. 178—185; 2. 185—205 (schwach gelb); 3. 205—220 (stark zersetzt).

Digitized by Google

Fraktion 1 scheidet allmählich eine farblose Krystallisation ab, die nach dem Abpressen auf Ton und Umlösen aus mittelsiedendem Ligroin die charakteristischen Formen des *Cyclopentan-1,3-dicarbonsäure-anhydrids* zeigt. Schmelzpunkt 163°.

4,981, 4,440, 4,680 mg Subst.: 10,940, 9,800, 10,290 mg CO_2. — 2,57, 2,26, 2,43 mg H_2O.

$C_7H_8O_3$	Ber.	C 60,0	H 5,7
	Gef.	„ 59,9, 60,2, 60,0	„ 5,8, 5,7, 5,8.

Beim Behandeln des Anhydrids mit warmem Wasser entsteht leicht die *Cyclopentan-1,3-dicarbonsäure*, Schmelzpunkt 120°, die mit einem Präparat anderer Herkunft keine Depression des Schmelzpunktes ergibt.

4,781 mg Subst.: 9,280 mg CO_2, 2,68 mg H_2O.

$C_7H_{10}O_4$ Ber. C 53,2 H 6,3 Gef. C 53,0 H 6,3.

Abbau des Dicyclopentadiens über das Bis-nitrosochlorid.

A. *Das ungesättigte Keton* (XIII). Beim Abbau des Dicylopentadien-bis-nitrosochlorids nach Wieland haben wir im wesentlichen die Vorschriften von Widmann, Dissertation, Freiburg 1929, S. 38 bis 39 eingehalten. Das ungesättigte Keton wurde in das Semicarbazon überführt und als solches nach sorgfältiger Reinigung (Schmelzpunkt 216°) katalytisch hydriert.

B. *Das gesättigte Keton* (XX). Eine Auflösung von 2 g Semicarbazon in 50 ccm Alkohol wird nach Zusatz von etwas Pd-Kolloid in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Im Verlauf von mehreren Stunden werden 250 ccm Wasserstoff (theoretisch 225 ccm für eine Doppelbindung) aufgenommen. Dabei fällt ein Teil des Reduktionsproduktes krystallinisch aus. Nach dem Verdampfen des Alkohols an der Luft wird der Rückstand zur Entfernung des Katalysators in Chloroform aufgenommen, vom ausgefällten Katalyten abfiltriert und nach dem Verdunsten des Chloroforms schließlich aus Alkohol umkrystallisiert. Schöne Nadeln, Schmelzp. 229° (Zers.).

Eine Suspension von 10 g des hydrierten Semicarbazons in 10-proc. Schwefelsäure wird im Wasserdampfstrom destilliert. Ein Teil des Ketons erstarrt bereits im Kühler,

Digitized by Google

der Rest wird dem Destillat durch Ausäthern entzogen. Bei der Destillation im Vakuum erstarrt das gesättigte Keton in der Vorlage zu einer campherartigen Masse vom Schmelzp. 109—110°.

C. *Oxydation des Ketons* XX *mit Salpetersäure. cis-Pentalan-1,3-dicarbonsäure* (XXI).

2 g Keton werden unter Kühlung vorsichtig mit 10 ccm konz. Salpetersäure (D 1,52) übergossen. Nach mehreren Tagen scheidet sich die *cis*-Pentalan-1,3-dicarbonsäure in reichlicher Menge krystallinisch ab. Zweimal aus Wasser umkrystallisiert, bildet sie schöne farblose Nadeln vom Schmelzp. 230°.

4,491, 4,598 mg Subst.: 9,920, 10,155 mg CO_2, 2,89, 2,94 mg H_2O.

$C_{10}H_{14}O_4$ Ber. C 60,6 H 7,1
Gef. „ 60,2, 60,4 „ 7,2, 7,2.

Die Oxyde des Dicyclopentadiens.

I. *Das Dicyclopentadien-dioxyd.*

Bei der Einwirkung von überschüssiger Benzopersäure auf Dicyclopentadien entsteht das Dicyclopentadien-dioxyd, dessen Schmelzpunkt wir — in Übereinstimmung mit den Angaben von Bergel und Widmann — zu 189° (Bergel und Widmann 187°) finden, während Wieland und Bergel 165° angeben.

II. *Die beiden Dicyclopentadien-monoxyde* (XXIV und XXV).

Eine Auflösung von Benzopersäure in 500 ccm Chloroform mit einem Gehalt von 1,5 g akt. Sauerstoff wird auf — 12° abgekühlt und mit der für 1 Mol. (12 g) berechneten Menge Dicyclopentadien in 100 ccm Chloroform versetzt. Man überläßt die Reaktion 48 Stunden lang bei etwa — 10° sich selbst.

Die Aufarbeitung geschieht in der üblichen Weise. Nach Entfernung der gebildeten Benzoesäure durch Ausschütteln mit verdünnter Natronlauge hinterläßt die Chloroformlösung beim Abdampfen des Lösungsmittels das Reaktionsprodukt als schwach gelbliches Öl, das beim Fraktionieren im Vakuum neben einem geringfügigen Vorlauf von unverändertem Dicyclopentadien bei 95—105° (14 mm)

Digitized by Google

siedet. Das Präparat erstarrt in der Vorlage zu einer campherähnlichen farblosen Masse mit unscharfem Schmelzpunkt (70—80°).

Das Destillat wird mit der gleichen Menge Diazobenzol-imid versetzt. Nach 1—2 Tagen beginnt die Abscheidung des ausgezeichnet krystallisierenden Hydro-triazols (XXVI), dessen Menge im Laufe von 1—2 Tagen die Lösung allmählich vollkommen durchsetzt. Um eine quantitative Trennung der beiden Monoxyde zu erreichen, wird der Versuch erst nach 2 Wochen aufgearbeitet. Aus dem Rohprodukt wird das Triazol durch Zusatz von Petroläther möglichst vollständig abgeschieden, während das unangegriffene Oxyd (XXIV) in Lösung bleibt. Verschiedene Versuche ergaben, daß im Durchschnitt 40—50 Proc. des Destillates als Triazol abgeschieden werden.

Das Triazol wird zur Reinigung aus Essigester umkrystallisiert und in Form farbloser harter Krystalle vom Schmelzp. 149° erhalten.

4,729, 4,823 mg Subst.: 12,460, 12,715 mg CO_2, 2,79, 2,82 mg H_2O. — 2,702 mg Subst.: 0,380 ccm N (25°, 756 mm). — 2,794 mg Subst.: 0,385 ccm N (23,5°, 756 mm).

$C_{16}H_{17}ON_3$	Ber.	C 71,9	H 6,4	N 15,7
	Gef.	„ 71,9, 71,9	„ 6,6, 6,5	„ 16,0, 15,8.

Das Petrolätherfiltrat hinterläßt nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels und des unverbrauchten Diazobenzol-imids das Monoxyd XXIV des Dicyclopentadiens als gelbliches, dickflüssiges Öl, das bei der Destillation im Vakuum (15 mm) bei 100—110° übergeht und in der Vorlage sofort krystallinisch erstarrt. Zur Reinigung wird es nochmals im Vakuum destilliert und bildet dann eine farblose campherartige Masse, die sich spielend in allen organischen Lösungsmitteln löst und bei 79—80° schmilzt.

4,931, 4,852 mg Subst.: 14,645, 14,410 mg CO_2, 3,61, 3,54 mg H_2O.

$C_{10}H_{12}O$	Ber.	C 81,1	H 8,1
	Gef.	„ 81,0, 81,0	„ 8,2, 8,2.

Katalytische Hydrierung des Monoxydes (XXVII).

1,5 g ($^1/_{100}$ Mol.) des Monoxydes (XXIV) werden in alkoholischer Lösung mit Pd-Kolloid katalytisch reduziert.

Digitized by Google

Nach 3 Stunden ist die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Der Alkohol wird im Vakuum abgedampft, das zurückgebliebene hydrierte Monoxyd (XXVII) in Chloroform aufgenommen und vom ausgeflockten Katalysator abfiltriert. Der Chloroformrückstand wird im Vakuum destilliert und erstarrt in der Vorlage zu einer farblosen, campherartigen Masse. Schmelzpunkt 118—119°.

4,810, 4,941 mg Subst.: 14,050, 14,460 mg CO_2, 4,04, 4,12 mg H_2O.

$C_{10}H_{14}O$	Ber.	C 80,0	H 9,3
	Gef.	„ 79,7, 79,8	„ 9,4, 9,3.

Das isomere Dihydro-dicyclopentadien-oxyd schmilzt nach Wieland und Bergel bei 91,5°, nach Bergel und Widmann, deren Angaben wir bestätigt gefunden haben, bei 98°.

Tricyclopentadien und Phenylazid.

2 g Tricyclopentadien[1]) werden mit 3 g Phenylazid vorsichtig bis zur Auflösung des Kohlenwasserstoffs angewärmt. Im Verlauf weniger Minuten tritt Umsetzung ein. Die Temperatur steigt und macht eventuell kurze Eiskühlung erforderlich. Nach beendeter Reaktion erstarrt das Ganze zu einer kompakten Krystallmasse. Das Additionsprodukt ist in den gebräuchlichen Lösungsmitteln auch in der Siedehitze nur mäßig löslich. Zur Analyse wurde es zweimal aus siedendem Essigester umkrystallisiert und dabei in Form weißer, glänzender Krystallnadeln erhalten. Schmelzp. 199—200° unter Aufschäumen. Mit Säuren übergossen zersetzt sich die Substanz lebhaft unter Stickstoffentwicklung.

4,962, 4,939 mg Subst.: 14,420, 14,320 mg CO_2, 3,07, 3,17 mg H_2O. — 3,010, 3,128 mg Subst.: 0,343, 0,355 ccm N_2 (21°, 757 mm).

$C_{21}H_{23}N_3$	Ber.	C 79,5	H 7,2	N 13,3
	Gef.	„ 79,3, 79,1	„ 6,9, 7,2	„ 13,2, 13,1.

[1]) Das als Ausgangsmaterial verwandte Tricyclopentadien schmilzt etwas abweichend von den Angaben Staudingers nach dem Umkrystallisieren aus Methanol bei 66°.

Digitized by Google

Abbau von Sinomenin zu l-Thebenon[1]);

von *Kakuji Goto.*

Experimentell mitbearbeitet von Reikichi Inaba und Hideo Shishido.

[Aus dem Chemischen Laboratorium des Kitasato-Institutes in Tokio.]

(Eingelaufen am 14. Januar 1931.)

Nach einer Reihe von Untersuchungen kommt dem Sinomenin die Konstitutionsformel I zu. Die Stellung der einen Methoxyl-, der Keton- und der Hydroxylgruppe war dadurch bestimmt, daß man Sinomenin in die optischen Antipoden der reduzierten Basen von Dihydrothebainon übergeführt hatte. So z. B. hatten H. Kondo und E. Ochiai[2]) mittelst Na-amalgam aus Dihydro-sinomenin d-Dihydrothebainol, K. Goto und Mitarbeiter d-Dihydrothebainon und Kondo[3]) bzw. Goto[4]) durch Clemmensen-Reduktion d-β-Tetrahydro-desoxycodein erhalten. Diese drei Basen bzw. ihre Jodmethylate ließen sich mit den entsprechenden l-Formen, die man aus Thebain dargestellt hat, racemisieren. Die Stellung der zweiten Methoxylgruppe ergab sich aus der Synthese von Dimethyl-sinomenol[5]).

Die dem Dimethylsinomenol zugrunde liegende Substanz, Sinomenol, wurde 1925 zuerst von Goto[6]) durch Kochen von Sinomenin bzw. dessen Jodmethylat mit 66-proc. Kalilauge erhalten. Er hat auch nachgewiesen, daß die Bildung von Sinomenol von der Abspaltung von Methyl-äthyl-amin bzw. Dimethyl-äthyl-amin in entsprechender Menge begleitet wurde. Sinomenol wurde durch Zinkstaubdestillation und Darstellung von Dimethyl-, Dibenzoyl- und Diacetyl-derivaten

[1]) XXIV. Mitteilung über Sinomenin.

[2]) A. 470, 224 (1929), E. Ochiai, J. pharm. Soc. Japan 49, 91 1929; Ochiai u. K. Hakozaki, ebenda 50, 53 (1930).

[3]) B. 63, 646 (1930).

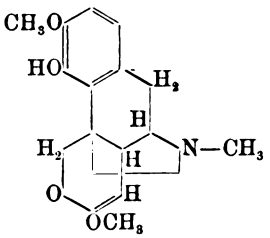
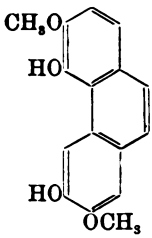
[4]) Goto u. H. Sudzuki, Bull. chem. Soc. Japan 5, 244 (1929).

[5]) Kondo u. Ochiai, J. pharm. Soc. Japan (1927) 6; siehe auch Goto u. Sudzuki, Bull. Chem. Soc. Japan 4, 163 (1929).

[6]) J. Agr. Chem. Soc. Japan, 1. 50 (1925).

Digitized by Google

als Dioxy-dimethoxy-phenanthren (II, erkannt).[1]) Nur war damals die gegenseitige Stellung von Methoxyl- und Hydroxylgruppen noch durch Synthese zu bestimmen.

I  II 

Außer dieser synthetischen Arbeit kann man auch die auffallend ähnlichen Farbenreaktionen von Sinomenin und Thebainon einerseits und von Sinomenol und 3-Methoxy-4,6-dioxy-phenanthren anderseits in Betracht ziehen.[2]) Sinomenin löst sich gelb in Alkali ebenso wie Thebainon, aber Sinomenin zeigt nicht die Halochromie von Thebainon mit konz. Mineralsäuren.[3]) Sinomenin zeigt eine rote Diazoreaktion mit Diazobenzolsulfonsäure noch in 2000000facher Verdünnung, so auch Thebainon. Sinomenol gibt mit ammoniakalischem Silber in Acetonlösung eine schöne blaue Farbreaktion. Sie ist so empfindlich, daß sie beim Erwärmen noch in 50000facher Verdünnung erkennbar ist. Diese Reaktion gibt 3-Methoxy-4,6-dioxyphenanthren in derselben Stärke, im Gegensatz zu 3,4-Dioxyphenanthren. Es ist daher klar, daß diese Reaktion durch das Vorhandensein von zwei freien Phenolhydroxylen in 4,6-Stellung bedingt wird und wir wollen sie als Sinomenolreaktion bezeichnen.

Die Doppelbindung von Sinomenin, muß mit dem Carbonyl konjugiert sein, d. h. Sinomenin muß eine α,β-ungesättigte Ketonbase sein, weil diese Doppelbindung schon durch naszierenden Wasserstoff, wie Zink und Salzsäure oder Essigsäure[4]) reduziert wird. Wenn man Sinomenin

[1]) Über die Verknüpfung von Sinomenol durch konzentrierte Kalilauge, K. Goto, Proc. Imp. Acad. 2, 414 (1926).

[2]) Goto u. Sudzuki, Bull. Chem. Soc. Japan 4, 103 (1929).

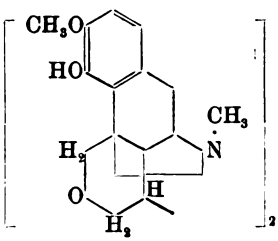
[3]) Goto u. Sudzuki, Bull. Chem. Soc. Japan 4, 165 (1929).

[4]) Goto u. Sudzuki, Bull. Chem. Soc. Japan 4, 254 (1929).

Digitized by Google

durch Na-Amalgam reduziert[1]), gewinnt man in 40-proc. Ausbeute eine doppelmolekulare Base. Sie ist gesättigt, enthält nur ein Methoxyl, zeigt aber die Diazoreaktion so stark wie Sinomenin. Die Verknüpfung muß an einer anderen Stelle als beim Disinomenin[2]) stattgefunden haben.

Die doppelmolekulare Base aus Sinomenin wird daher sehr wahrscheinlich *Bis-8,8'-dimethoxy-dihydro-sinomenin* (III) sein.

III 

Wenn Dimethylsinomenol 3,4,6,7-Tetramethoxy-phenanthren ist und die Hydroxyl- und Ketongruppe des Sinomenins an denselben Stellen wie im Thebainon liegen, so folgt, daß auch das zweite Methoxyl im Sinomenin den Charakter einer Enoläthergruppe haben muß. Das ist tatsächlich so. Sinomenin addiert, wenn man es mit 4-n-Salzsäure bei 100° erwärmt, ein Mol Wasser an die Doppelbindung und bildet ein Semiacetal, Sinomeninhydrat (IV).[3]) Obgleich wir dieses Semiacetal noch nicht ohne Sulfonierung[4]) hydrolysieren können, haben wir daraus ein Dioxim (V) erhalten. Methylsinomenin[5]), Brom-sinomenin[6]) und Isobromsinomenin[7]) (Bromsinomenein) geben dagegen durch Erwärmen mit 4n-Salzsäure direkt die zugehörigen Diketone (VI).

Als Haftstelle der Seitenkette haben wir C_{13} gewählt, aus der Tatsache, daß Sinomenin äußerst leicht Methyläthyl-

---

[1]) Goto u. Sudzuki, a. a. O. S. 251 (1929).

[2]) Goto u. H. Sudzuki, Bull. Chem. Soc. Japan 4, 5, 129 (1927); Goto u. Z. Kitasato, A. 481, 81 (1930).

[3]) Goto u. H. Sudzuki, Bull. Chem. Soc. Japan 4, 271 (1929).

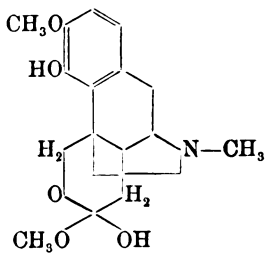
[4]) Z. Kitasato u. K. Koto, Ber. 63, 2696 (1930).

[5]) Goto, Nambo u. Inaba, Bull. Chem. Soc. Japan 5, 223 (1930).

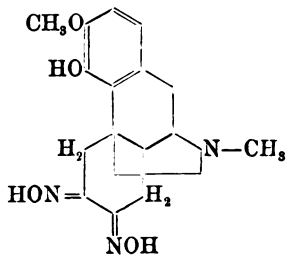
[6]) Goto u. Nambo, Bull. Chem. Soc. Japan 5, 73 (1930).

[7]) Goto u. Nambo, Bull. Chem. Soc. Japan 5, 165 (1930).

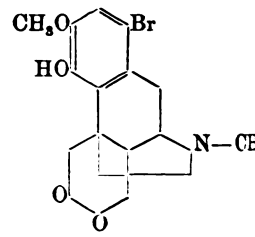
Digitized by Google



IV



V



VI

amin abspaltet und dabei der dritte, hydrierte Kern des Phenanthrens aromatisiert wird. (Bildung von Sinomenol). Dies kann in γ-Sinomeninmethin schon durch einstündiges Kochen mit 3,3-proc. Natronlauge geschehen [1]).

Die Racemisierung von Demethoxy-dihydro-sinomenin (VII) und Dihydrothebainon wurde mit ihren Jodmethylaten ausgeführt. [2])

Wir haben nun jene Base auf zwei Wegen nach Hofmann abgebaut. Wenn man ihr Jodmethylat mit 25-proc. Kalilauge kocht, so gewinnt man des-N-Methyl-demethoxy-dihydrosinomenin (VIII), welches bei 182° scharf schmilzt, also bei demselben Punkt wie die des-N-Methyl-Base aus Dihydrothebainon. [3]) Jedoch dreht unsere Substanz nach links. Der optische Antagonismus besteht auch in dieser Stufe. Wenn man diese des-N-Methyl-Base wieder über das Jodmethylat durch Kalilauge abbaut, so entsteht ein stickstofffreier Körper $C_{17}H_{18}O_3$. Diese Substanz ist ziemlich resistent gegen Permanganat und Brom, gibt keine Eisenchloridreaktion und ist daher als ein cyclischer Äther wie Thebenon (XI) zu betrachten. Die Entscheidung wurde dadurch gegeben, daß wir diese Substanz durch katalytische Reduktion in l-Thebenon überführen konnten. Wir wollen daher diesen stickstofffreien Körper (IX) als l-Dehydrothebenon bezeichnen.

Zweitens wurde das N-Methyl-demethoxy-dihydrosino-

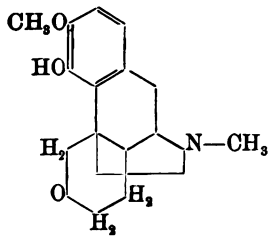
[1]) Vgl. hierzu C. Schöpf, A. 452, 211 (1927).

[2]) Goto u. H. Sudzuki, Bull. Chem. Soc. Japan 4, 244 (1929); C. 1930, I, 1312.

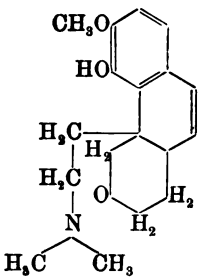
[3]) Freund, Speyer u. Guttmann, B. 53, 2250 (1920).

Digitized by Google

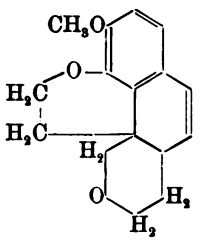
menin (VIII) katalytisch mit Palladium-Kohle hydriert und wir erhielten so die gesättigte Base (X), den optischen Antipoden von Dihydro-des-N-methyl-dihydrothebainon von Wieland und Kotake.[1]) Sie schmilzt bei 165,5° und dreht



VII

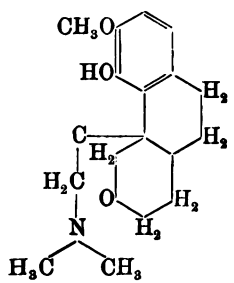


VIII

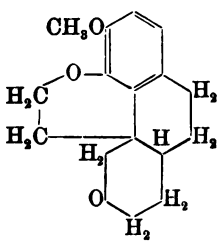


IX

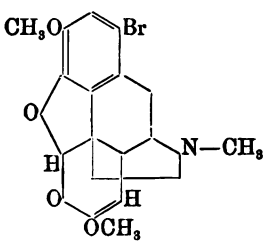
nach rechts. Kocht man das Jodmethylat dieser Base wieder mit Alkali, so erhält man einen stickstofffreien Körper, $C_{17}H_{20}O_3$, der bei 134° scharf schmilzt. Außerdem gibt dieses Thebenon (XI) aus Sinomenin auch ein Oxim, das denselben Schmelzpunkt wie das aus dem Thebenon von Wieland und Kotake besitzt. Nur dreht unser Thebenon nach links.



X



XI



XII

Obgleich in der Abhandlung von Wieland und Kotake keine Angabe über die Drehung von Dihydro-des-N-methyl-dihydrothebainon gemacht ist, kann man doch aussagen, daß es nach links drehen muß, wie man aus der folgenden Tabelle leicht verstehen kann.

---

[1]) H. Wieland u. M. Kotake Ann. 444, 88 (1925).

Digitized by Google

Sinomenin	−	Thebainon (Meta-thebainon	+
Dihydro-sinomenin	+	nach C. Schöpf)	−
Demethoxy-dihydro-sinomenin	+	Dihydro-thebainon	(−)
des-N-Methylbase vom obigen	−	des-N-Methylbase vom obigen	+
Dihydro-des-N-Methylbase	+	Dihydro-des-N-Methylbase	−
Thebenon aus Sinomenin	−	Thebenon aus Thebain[1])	+

Diese schrittweise optische Umkehrung ist sehr bemerkenswert. Nun besitzt Sinomenin drei asymmetrische C-Atome, C_9, C_{13} und C_{14}. Nach H. Emde[2]) müssen in den Morphinalkaloiden C_9 nach links und C_{13} und C_{14} nach rechts drehen. Da die asymmetrischen C-Atome im Sinomenin denen in den Morphinalkaloiden entgegengesetzt orientiert sein müssen, so sollten im Sinomenin C_9 nach rechts und C_{13} und C_{14} nach links drehen. Diese Folgerung stimmt aber nicht mit den Tatsachen. Wir müssen vielmehr die Ursache von der obigen optischen Umkehrung im Einfluß der Doppelbindung suchen.

Levene[3]) und seine Mitarbeiter haben vielfach den Einfluß einer benachbarten Doppelbindung auf das asymmetrische C-Atom untersucht und gefunden, daß sie sehr oft den Drehungssinn umkehrt. Im Lichte dieser Untersuchung kann man die obige Umkehrung in der folgenden Weise deuten. Die Linksdrehung von Sinomenin muß durch die Doppelbindung C_7—C_8 bedingt worden sein, denn wenn einmal diese Doppelbindung aufgelöst wird, ungeachtet wie diese Auflösung stattfindet, dreht die resultierende Substanz nach rechts, so z. B. drehen 7,8 hydriert Sinomeninderivate, Sinomeninhydrat (IV) und Methyl- bzw. Brom-sinomeninon (VI) nach rechts. Zwei verschiedene des-N-Methyl-sinomenine (α- u. γ) drehen auch nach rechts. Diese letzteren Umkehrungen müssen durch den Einfluß der Doppelbindung in C_9—C_{10} verursacht sein, weil diese zwei des-N-Methylbasen nach der Theorie von Emde stark nach links drehen müßten. Die Umkehrung beim des-N-Methyl-demethoxy-dihydrosinomenin (VIII) kann auch auf diese Weise erklärt werden. Die Rechtsdrehung in der dihydrierten Base läßt sich durch die Aufhebung des Einflusses der Doppelbindung verstehen. Der Drehungssinn dieser Base dürfte die Drehungsrichtung von C_{13} und C_{14} im Sinomenin zeigen, wenn man annimmt, daß auf dem Wege zu ihr keine optische Umkehrung an asymmetrischen C-Atomen stattgefunden hat. Dann können nicht C_{13} und C_{14} nach links drehen, sie müssen entweder beide oder wenigstens muß eines von ihnen nach rechts drehen, und zwar stärker als das andere nach links.

Die Linksdrehung unseres Thebenons erklären wir aus dem Ätherringschluß der Seitenkette. Glücklicherweise ist für einen der-

[1]) Gemessen von Münster, Helv. **13**, 1046 (1930).
[2]) H. Emde, Helv. Chim. Acta **13**, 1044 (1930).
[3]) Levene u. Haller, J. Biol. Chem. **83**, 179 (1929).

Digitized by Google

artigen Einfluß ein neues Beispiel aus der Deutung von 1-Bromsinomenein als Furanderivat von C. Schöpf[1]) geliefert worden. Bromsinomenin dreht nach links, ebenso wie Sinomenin, dagegen dreht Brom-sinomenein stark nach rechts.[2]) Wenn man bedenkt, daß der Oxydring an C_4 und C_5 den Drehungssinn in derselben Weise beeinflussen kann wie der Ätherringschluß an C_4 und C_{16}, so werden die Linksdrehung unseres Thebenons und auch die Rechtsdrehung von Bromsinomenein in der einfachsten Weise erklärt.

Außerdem muß man in Brom-sinomenein den Drehungssinn von dem asymmetrisch gewordenen C_5 in Betracht ziehen. Dieses C_5 muß im Bromsinomenein nach H. Emde nach rechts drehen, und es mag die Ursache für die Umkehrung der Drehung nach rechts bilden, wenn man annehmen darf, daß C_5 in Bromosinomenein ausschließlich mit Rechtsorientierung asymmetrisch geworden ist.

Die Tatsache, daß Dehydro-thebenon sehr stark nach links dreht, daß also hier keine optische Umkehrung stattgefunden hat, kann man wieder aus der exaltierenden Wirkung der Doppelbindung verstehen. Allerdings überwiegt, wie wir schon mehrfach betont haben, der umkehrende Einfluß der Doppelbindung stark den exaltierenden, wenigstens in der Sinomenin-Thebenon-Reihe.

Nun muß man in der Bestimmung des Drehungssinnes der einzelnen asymmetrischen C-Atome in der Morphinreihe 3 Momente in Betracht ziehen: 1. Den Einfluß des aromatischen Kerns I; 2. den Einfluß von Ringbildungen. Dazu gehören die vom zweiten und dritten hydrierten Kern und der Äther- und Stickstoff-Ringschluß. 3. Den Einfluß von Doppelbindungen. Wir denken daß die Anomalie im Dehydro-thebenon durch die Wechselwirkung dieser 3 Momente verursacht worden sei.

Da der hydrierte Phenanthrenkern den Morphinalkaloiden schon angehört, kann man von dem Drehungssinn der einzelnen C-Atome im ursprünglichen Zustand sprechen. Ihm steht das Dihydro-des-N-methyl-dihydrosinomenin noch am nächsten und es sollte den Drehungssinn von C_{13} und C_{14} in Sinomenin am klarsten zeigen, weil es frei von Doppelbindung und Äther- sowie Stickstoff-Ringschluß ist.

Versuchsteil.

Des-N-Methyl-desmethoxy-dihydro-sinomenin (VII)
(d-des-N-Methyl-dihydrothebainon).

5 g des Demethoxy-dihydro-sinomenin-jodmethylates wurden mit 20 ccm 25-proc. Kalilauge 10 Minuten lang gekocht. Danach wurde die Flüssigkeit mit der doppelten

[1]) C. Schöpf u. T. Pfeifer, A. 483, 161 (1930).
[2]) Goto u. Nambo, Bull. Chem. Soc. Japan 5, 167 (1930).

Digitized by Google

Menge Wasser verdünnt und mit Kohlensäure gesättigt. Die des-N-Methylbase krystallisierte dabei schön aus. Sie wurde in wenig Methylalkohol gelöst und dann mit der 3fachen Menge Wasser gefällt. Prismen, die bei 182° scharf schmolzen. Ausbeute etwa 80 Proc. Diazoreaktion und Eisenchloridreaktion waren ebenso stark wie bei Sinomenin. Löst sich tiefrot in konz. H_2SO_4 und zeigt eine purpurrote Farbe in konz. HCl beim Stehen. Es ist wenig löslich in Äther und Wasser, löslicher in Methylalkohol.

5,720 mg Subst.: 15,275 mg CO_2, 4,060 mg H_2O. — 11,393 mg Subst.: 0,441 ccm N_2 (14°, 764 mm). — 4,355 mg Subst.: 3,218 mg AgJ.

$C_{19}H_{25}O_3N$ (315)	Ber.	C 72,38	H 7,39	N 4,44	CH_3O 9,84
	Gef.	„ 72,85	„ 7,89	„ 4,55	„ 9,76.

Spez. Drehung. 0,2184 g Subst., 10 ccm Chloroform, 1 dm-Rohr. Abgelesener Winkel − 1,20°.

$$[\alpha]_D^{20} = -54{,}94°.$$

Dehydro-thebenon.

3 g des Jodmethylates der obigen des-N-Methylbase wurden in derselben Weise zersetzt. Der stickstofffreie Körper wurde mit Äther ausgeschüttelt. Er krystallisierte daraus in feinen Prismen, die bei 113° schmolzen nach vorherigem Sintern von 104° an. Ausbeute etwa 0,8 g, d. h. 44 Proc. der Theorie.

4,819 mg Subst.: 13,338 mg CO_2, 2,891 mg H_2O. — 4,169 mg Subst.: 3,692 mg AgJ.

$C_{17}H_{18}O_3$ (270)	Ber.	C 75,55	H 6,67	CH_3O 11,48
	Gef.	„ 75,49	„ 6,66	„ 11,69.

Mol.-Gew. (nach Rast) 0,333 mg Subst. in 3,454 mg Campher: $\Delta = 13{,}5°$. $M = 285$.

Spez. Drehung. 0,1716 g Subst., 10 ccm Chloroform, 1,0 dm-Rohr. Abgelesener Winkel − 3,55°.

$$[\alpha]_D^{18} = -206{,}87°.$$

Der basische Anteil, der beim obigen Abbau überdestilliert worden war, wurde in verdünnter Salzsäure aufgefangen und aus dem Schmelzpunkt seines Gold- (247°) bzw. Platindoppelsalzes (245°) als Trimethylamin erkannt.

Digitized by Google

Dihydro-des-N-methyl-demethoxy-dihydrosinomenin (X)
(*d-Dihydro-des-N-methyl-dihydro-thebainon*).

2 g der obigen des-N-Methylbase wurden mit 0,05 g $PdCl_2$ und 1 g Kohle (Merck) unter Wasserstoff in 20 Minuten völlig gesättigt. Die Flüssigkeit wurde abfiltriert, mit Soda alkalisch gemacht und dann mit Äther ausgeschüttelt. Beim Verdunsten des Äthers krystallisierte schon die hydrierte Base in schönen langen Prismen aus, die bei 156,5° schmolzen. Ausbeute fast quantitativ. Sie löst sich in konz. H_2SO_4 und Salzsäure fast farblos.

3,689 mg Subst.: 9,725 mg CO_2, 2,795 mg H_2O. — 7,667 mg Subst.: 0,291 ccm N_2 (12,5°, 768 mm).

$C_{19}H_{27}NO_3$ (317)	Ber.	C 71,92	H 8,51	N 4,42
	Gef.	„ 71,89	„ 8,42	„ 4,52.

Spez. Drehung. 0,6326 g Subst., 10 ccm Chloroform, 1 dm-Rohr. Abgelesener Winkel + 4,29°.

$$[\alpha]_D^{18} = + 67{,}82°.$$

Jodmethylat. 1 g Base und 2 g Methyljodid wurden innig verrührt. Sie reagierten unter Wärmeentwicklung. Dann wurde das Ganze in möglichst wenig Methylalkohol heiß gelöst. Beim Abkühlen krystallisierte das Jodmethylat in Prismen aus. Die mit wenig Methylalkohol gewaschene Substanz schmolz bei 226—229°.

0,1095 g Subst.: 0,0562 g AgJ.

$C_{20}H_{30}O_3NJ$ Ber. J 27,67 Gef. J 27,74.

l-Thebenon (XI).

Das Jodmethylat, welches aus 2 g der obigen Dihydrobase bereitet ward, wurde sofort mit 30 ccm 11-proc. Natronlauge $^1/_2$ Stunde lang gekocht. Das dabei entwickelte Amin wurde in verdünnter Salzsäure aufgefangen. Die anfangs klare Reaktionslösung trübte sich langsam und schließlich sammelte sich ein Öl auf der Oberfläche. Wenn die Natronlauge mit Wasser verdünnt wurde, erstarrte das Öl schon krystallinisch. Aus Methylalkohol umkrystallisiert bildete die Substanz lange Prismen, die bei 134° scharf schmolzen. In konz. H_2SO_4 löst sich die Substanz ohne Färbung.

Digitized by Google

3,923, 2,975 mg Subst.: 10,797, 8,175 mg CO_2, 2,540, 1,996 mg H_2O.

$C_{17}H_{20}O_3$ (272)	Ber.	C 75,00	H 7,35
	Gef.	„ 75,06, 74,94	„ 7,19, 7,45.

Spez. Drehung. 0,4826 g Subst., 10 ccm Chloroform, 1,0 dm-Rohr. Abgelesener Winkel $-3{,}40°$.

$$[\alpha]_D^{18} = -78{,}60°.$$

l-Thebenon-oxim. Das Oxim wurde ganz nach der Vorschrift von Wieland und Kotake bereitet. Aus Methylalkohol krystallisierte es in dicken Prismen, die bei 200° erweichten und bei 204,5° schmolzen.

9,114 mg Subst.: 0,374 ccm N (14°, 762 mm). — 5,901 mg Subst.: 4,880 mg AgJ.

$C_{17}H_{21}O_3N$ (287)	Ber.	N 4,88	CH_3O 10,80
	Gef.	„ 4,82	„ 10,91.

Der basische Anteil. Bei der obigen Zersetzung wurden etwa 10 ccm der Flüssigkeit abdestilliert, die beim Trocknen etwa 0,2 g Amin-chlorhydrat hinterließen. Dieses Salz wurde einmal durch Methylalkohol gereinigt und in Au- bzw. Pt-Doppelsalz umgewandelt. Schmelzpunkt von Au-Salz 247° und von Pt-Salz 245°. Es liegt hier also Trimethylamin vor.

0,0413 g Subst.: 0,0204 g Au.

$C_3H_9N.AuCl_4H$	Ber. Au 49,41	Gef. Au 49,39.

Reduktion von Dehydro-thebenon zu Thebenon.

0,5 g Thebenon wurde in 20 ccm 50-proc. Essigsäure mit Pd-Kohle und Wasserstoff geschüttelt. Die Aufnahme von Wasserstoff betrug 50 ccm (berechnet 42 ccm) in einer Viertelstunde. Die Kohle, die von der Flüssigkeit abfiltriert wurde, wurde einmal mit Eisessig ausgekocht. Die vereinigten Filtrate wurden mit der 5fachen Menge Wasser verdünnt, worauf das l-Thebenon in langen Prismen auskrystallisierte. Schmelzp. 136°, ebenso die Mischprobe mit l-Thebenon, gewonnen durch den beschriebenen Abbau.

Spez. Drehung. 0,2037 g Subst., 10 ccm Chloroform, 1,0 dm-Rohr. Abgelesener Winkel $-1{,}58°$.

$$[\alpha]_D^{18} = -77{,}56°.$$

Digitized by Google

Halochromie bei den des-N-Methylbasen und den entsprechenden N-freien Körpern.

des-N-Methylbasen von	Konz. H_2SO_4	Rauch. HCl
1. Dihydrosinomenin	gelb, dann rot	violett
2. Demethoxy-dihydrosinomenin . . .	gelblich rot	„
3. Demethoxy-desoxo-dihydro-sinomenin	eosin-rot	„
4. Dihydro-derivat von 2.	farblos	farblos
N-freie Körper von		
5. Dihydrosinomenin	schwach rot	violett
6. Dehydro-thebenon	stark rot	sofort rot
7. Demethoxy-desoxo-dihydro-sinomenin	schwach rot	violett
8. Thebenon	farblos	farblos

Wie man aus dieser Tabelle ersieht, geben nur diejenigen des-N-Methylbasen ebenso wie die stickstofffreien Körper, in welchen man die Doppelbindung in 9, 10-Stellung annimmt, eine starke Halochromie mit Schwefelsäure. Die gesättigten Derivate lösen sich darin farblos. Die Ketongruppe scheint dabei keine wesentliche Rolle zu spielen, sie wirkt nur auf die Halochromie etwas verstärkend. Sinomenin selbst löst sich farblos in Schwefelsäure, geht aber dabei in Sinomeninsulfonsäure über.

Nach dieser Regel scheint es uns auch, daß die meta-Thebainonformel von C. Schöpf das richtige trifft, insofern als er die Doppelbindung in $C_5—C_{13}$ annimmt, also in α,β-Stellung zum Benzolkern, wie es bei Δ_{9-10} auch der Fall ist.

Digitized by Google

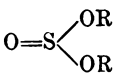
[Mitteilungen aus dem Organisch-chemischen Institut der Technischen Hochschule Breslau.]

(Eingelaufen am 17. Januar 1931.)

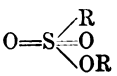
Über die Ester der schwefligen Säure. I;

von *Walter Voss* und *Erich Blanke.*

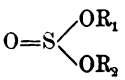
Den beiden Formeln der schwefligen Säure, der symmetrischen Form mit 4-wertigem Schwefel und der unsymmetrischen Form mit 6-wertigem Schwefel, entsprechen als Alkyl-Derivate die Dialkyl-sulfite (I) und die Alkylsulfonsäureester (II)[1].



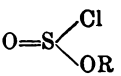
I



II



III



IV

Für die *unsymmetrischen Ester* ist nur der Methansulfonsäure-methylester als Beispiel benutzt worden. Der Ester ist aus dem Silbersalz der Methansulfonsäure und Jodmethyl in guter Ausbeute zu gewinnen, während die früher beschriebene Darstellung aus dem Silbersulfit nur sehr geringe Ausbeuten liefert.

Zur Darstellung der *symmetrischen Ester*, die hauptsächlich Gegenstand dieser Untersuchung sind, wird der Umsatz von Thionylchlorid mit Alkoholen benutzt. Die Reaktion verläuft über das Halbchlorid IV, in zwei Stufen.

[1]) Neben anderen Autoren haben sich hauptsächlich Carius, A. **106**, 291 (1858); A. **109**, 1 (1859); A. **110**, 209 (1859); A. Rosenheim, B. **31**, 405 (1898). **38**, 1298 (1905); A. Arbusow, C. **1909**, II, 6784, mit der Untersuchung von Alkylsulfonestern und Dialkylsulfiten beschäftigt; die Molekular-Refraktionen sind von Strecker und Spitaler, B. **59**, 1754 (1926), bestimmt worden, die Absorptionsspektren von K. Schaefer, Z. Ang. **104**, 212 (1918). Aromatische Sulfite hat M. Richter, B. **49**, 2339 (1916) beschrieben. Ester mehrwertiger Alkohole R. Majima und H. Simanuki, C. **1927**, I, 2415 und gemischte Ester (III); Bourgeois und Van de Casteele, Bull. Soc. chim. Belg. **36**. 149 (1927); C. **1927**, I, 2980.

Digitized by Google

Die von den früheren Bearbeitern des Gebietes für diesen Umsatz gewählten Reaktionsbedingungen sind aber wenig geeignet. Arbusow[1]) hat eine Vorschrift angegeben, nach der Alkohol in das siedende Thionylchlorid getropft wird und die beim Diäthylsulfit eine Ausbeute von etwa 25% liefert. Diese Bedingungen sind extrem ungünstig, denn der in der 1. Stufe gebildete Chlorsulfin-säure-ester (IV) ist wenig beständig und zerfällt bei höherer Temperatur in Chloralkyl und Schwefeldioxyd. Diese störende Nebenreaktion wird vermieden, wenn man durch überschüssigen Alkohol dafür sorgt, daß der gebildete Chlorsulfin-säure-ester sich sofort weiter zum neutralen Ester umsetzen kann.

Der Umsatz von Natriumalkoholat in Alkohol mit Thionylchlorid ist weniger empfehlenswert. Die Ausbeuten sind gering, da bereits gebildeter Ester sich mit noch vorhandenem Natriumalkoholat weiter unter Ätherbildung umsetzt.

$$O:S(OR)_2 + NaOR = R.O.R + O:S(OR)(ONa).$$

Bessere Ausbeuten werden erreicht, wenn man auf alkoholfreies Natriumalkoholat unter einem indifferenten Lösungsmittel Thionylchlorid einwirken läßt. Dieses etwas umständliche Verfahren lohnt sich nur in wenigen Fällen; so ist z. B. das von M. Richter nicht rein isolierte Diphenylsulfit von uns aus Natriumphenolat dargestellt und genau charakterisiert worden.

Aus den obenstehenden Erwägungen über den Umsatz von Thionychlorid mit Alkoholen ergeben sich dann auch ohne weiteres die günstigen Bedingungen für die Darstellung der Halbchloride oder Chlorsulfinsäure-Methyl- und Äthylester (IV), um die sich unter anderen A. Stähler und Bourgeois und Van de Casteele vergeblich bemüht hatten. Man erhält diese Esterchloride durch Eintropfen von 1 Mol. Alkohol in ein Mol. stark gekühltes Thionylchlorid, unter Bedingungen, die im Versuchsteil angegeben sind.

Diese Halbchloride können in *gemischte Ester*, z. B. in das bisher unbekannte Methyl-äthyl-sulfit III überführt werden. Die Reindarstellung gelingt aber nur, wenn man das Halbchlorid in Schwefelkohlenstoff genau mit der berech-

[1]) C. 1909, II, 685.

Digitized by Google

neten Menge des anderen Alkohols umsetzt und die entstehende Salzsäure durch Pyridin bindet.

Die Festlegung einer sicheren Methode zur Darstellung von gemischten Estern erschien notwendig, da für diese Ester als Endglied der Reihe:

$$O:S.R_1.R_2; \qquad O:S.OR_1.R_2; \qquad O:S.OR_1.OR_2$$

ein gewisses theoretisches Interesse besteht. H. Phillips[1]) hat die Sulfoxyde und die Sulfin-säure-ester mit verschiedenen Alkylen in die optisch aktiven Formen zerlegen können. Seine Überlegungen lassen sich auf die gemischten Ester der schwefeligen Säure übertragen und machen die Existenz zweier enantiomorpher Formen auch hier wahrscheinlich, denn es ist wohl kaum anzunehmen, daß die von H. Phillips und S. Sugden als *semipolar* bezeichnete Schwefel-Sauerstoffbindung nach Ersatz auch des zweiten Alkyls durch Alkoxyl grundlegend verändert wird. Mit der Untersuchung der Schwefligsäureester in dieser Richtung ist aber noch nicht begonnen worden.

Eine Isolierung des Methyl-äthyl-sulfits beim Umsatz von z. B. Chlorsulfinsäure-äthylester mit Methylalkohol allein ohne Bindung des gebildeten Chlorwasserstoffs ist nicht möglich. Es entsteht ein Gemisch von Dimethylsulfit, Diäthylsulfit und Methyl-äthyl-sulfit, das durch Destillation nicht zu trennen ist. Das Entstehen dieses Gemisches wird durch die sehr leicht erfolgende *Umesterung der Schwefligsäureester* nach folgender Gleichung verständlich:

$$O:S(OR)_2 + 2R'.OH \rightleftarrows O:S(OR')_2 + 2R.OH.$$

Diese Umesterung verläuft sehr glatt in saurer Lösung[2]); bei völligem Ausschluß von Säure, einschließlich etwa gebildeter schwefliger Säure, scheint die Reaktion nicht einzutreten. Die Umesterung scheint auch mit mehrwertigen Alkoholen, z. B. Mannit, zu erfolgen.

Bemerkenswert ist die *Temperaturbeständigkeit der Schwefligsäureester*, die sich schon darin zeigt, daß bis zum Propylester eine Destillation bei Normaldruck ohne Zersetzung möglich ist. Die dem Zerfall der Chlorsulfinester in Chloralkyl und Schwefeldioxyd entsprechende Spaltung in Dialkyläther und Schwefeldioxyd tritt auch nach 24stündigem

[1]) Soc. 1925, 2552; 1926, 2079.

[2]) Vgl. die Betrachtungen der folgenden Abhandlung.

Digitized by Google

Kochen unter Rückfluß nicht ein. Beim n-Propylsulfit wurde nach dieser Behandlung außer dem regenierten Ester noch eine geringe Menge Propylalkohol isoliert. Wir möchten die Alkoholbildung auf den folgenden Zerfall zurückführen:

$$(C_3H_7O)_2SO \longrightarrow C_3H_6 + (HO)C_3H_7O)SO \longrightarrow SO_2 + C_3H_7OH.$$

Die Reaktion entspricht der relativ leicht erfolgenden Zersetzung der Dialkylsulfate bei höherer Temperatur nach J. U. Nef[1]). Eine zweite Erklärungsmöglichkeit durch Annahme einer partiellen Verseifung infolge Zutritt geringer Wassermengen möchten wir ablehnen, da einmal die gewählten Reaktionsbedingungen das Eindringen von Wasser weitgehend ausschließen und weiter auch die später erwähnten Beobachtungen bei der Verseifung der Dialkylsulfite durch reines Wasser nicht dafür sprechen.

Widersprechend sind zum Teil die bisherigen Angaben in der Literatur über das Verhalten *der Dialkylsulfite gegenüber Wasser* und wäßrigen Alkalilösungen.

Nach Rosenheim und Mitarbeitern sollen die Dialkylsulfite in alkalischer Lösung sehr langsam verseift werden und weiter soll sich außer dem zu erwartenden Alkalisulfit noch alkylsulfonsaures Alkali in geringer Menge bilden. Arbusow konnte die Angaben von Rosenheim über die schwere Verseifbarkeit nicht bestätigen und kam auch zu der einschränkenden Feststellung, daß die Bildung von sulfonsauren Salzen nur beobachtet wird, wenn die Aufarbeitung der Verseifungsprodukte erst nach längerer Zeit (etwa 3 Wochen) erfolgt. H. Baggesgaard-Rasmussen[2]) hat die alkalische Verseifung des Diäthylsulfits bei 70° quantitativ verfolgt. Wenn auch die gewählte Temperatur einen direkten Vergleich mit anderen kinetischen Verseifungsstudien, die fast allgemein bei 25° als Normaltemperatur durchgeführt sind, nicht zuläßt, so geht aber doch aus den Messungen genügend hervor, daß vor einer ausgesprochen schweren Verseifbarkeit durch Alkali im Sinne von Rosenheim nicht die Rede sein kann. Die Bildung von alkylsulfonsaurem Alkali als anormalem Produkt der Verseifung erfolgt nach H. Baggesgaard-Rasmussen so, daß im Laufe der Reaktion noch vorhandenes Dialkylsulfit auf bereits gebildetes Alkalisulfit alkylierend einwirkt.

Die Kinetik der Verseifung von Estern der schwefligen Säure ist von uns eingehend untersucht worden. Bei einer

[1]) A. 318, 43 (1901).

[2]) B. 52, 1069 (1919).

Digitized by Google

Versuchstemperatur von 25° wurden Dimethylsulfit und Methansulfonsäure-methylester auf ihre Verseifbarkeit durch *Wasser*, *Alkali* und *Säuren* geprüft.

Die Ergebnisse beim *Methansulfon-säure-methyl-ester*, als dem Ester einer einbasischen Säure, sollen als die einfacheren vorangestellt werden.

Die *Verseifung* des Esters in *reinem Wasser* läßt sich durch die Gleichung für monomolekulare Reaktionen darstellen; für die Reaktionskonstante ergibt sich der Wert $k_1 = 2.98.10^{-4}$. Aus der Gültigkeit der Gleichung

$$k_1 = \frac{1}{t} \cdot \ln \frac{a}{a - x}$$

folgt bereits, daß die Wasserverseifung durch H-Ionen nicht katalysiert wird, da andernfalls durch die während der Reaktion entstehende starke Methansulfonsäure eine Autokatalase der Reaktion sich bemerkbar gemacht hätte. Die Nachprüfung der Verseifung in *salzsaurer Lösung* mit einer vielfach größeren Esterkonzentration liefert wieder nur den Wert $k_1 = 3.01.10^{-4}$, der mit dem für die Verseifung durch reines Wasser gefundenen Wert unter Berücksichtigung der unvermeidlichen Versuchsfehler sehr gut übereinstimmt.

Bei der Verseifung des Methansulfonsäure-methylesters in *alkalischer Lösung* läßt sich die festgestellte Wasserverseifung neben der Verseifung durch OH'-Ionen nicht vernachlässigen[1]); den Grund dafür liefert die folgende Überlegung:

Wenn a die Anfangskonzentration des Esters, b die Anfangskonzentration an Hydroxyl-Ionen, k_1 die Konstante der Wasserverseifung und k_2 die der reinen Hydroxyl-Verseifung ist, so gilt für die Verseifung in alkalischer Lösung:

$$\frac{dx}{dt} = k_1 (a - x) + k_2 (a - x)(b - x). \tag{1}$$

Wird zur Darstellung der Verseifung die Gleichung:

$$\frac{dx}{dt} = k (a - x)(b - x) \tag{2}$$

[1]) Vgl. dazu die Darlegungen von R. Wegscheider für die Verseifung der Benzolsulfosäureester; R. Wegscheider und Furcht, M. 23, 1100 (1902); A. Praetorius, M. 26, 1 (1904).

Digitized by Google

benutzt, verliert der Proportionalitäts-Faktor k seine Bedeutung als Reaktionskonstante. Denn aus beiden Geschwindigkeitsgleichungen folgt:

$$k(b - x) = k_1 + k_2(b - x)$$

$$k = k_2 + \frac{k_1}{b - x},$$

d. h. die für eine rein dimolekulare Reaktion berechneten Werte von k zeigen einen Gang. Sie müssen mit fortschreitender Reaktion, also fallender Hydroxylkonzentration, stetig ansteigen.

Dieser Gang ergibt sich tatsächlich, wenn zur Auswertung der experimentell gefundenen Zahlen die sich durch Integration von Gleichung (2) ergebende Gleichung

$$k = \frac{1}{(b - a)\,t} \cdot \ln \frac{(b - x)\,a}{(a - x)\,b} \tag{3}$$

benutzt wird.

Die Verwertung der genaueren Differentialgleichung (1) bietet gewisse Schwierigkeiten, die aber rein rechnerisch sind. Ihre Integration liefert:

$$k_1 + k_2(b - a) = \frac{1}{t} \cdot \ln \frac{[k_1 + k_2(b - x)]\,a}{(k_1 + k_2 b)(a - x)} \cdot \tag{4}$$

Die Gleichung ist in bezug auf k_2 transzendent, k_2 kann also nur durch Näherungsverfahren ermittelt werden; da k_1 bekannt ist und man k_2 größenordnungsmäßig schätzen kann ($k_2 < k$), ist das Rechnungsverfahren relativ einfach.

Auf die Konzentration $OH' = 1$ bezogen, ergibt sich als Mittelwert von zwei Versuchsreihen für die Konstante der alkalischen Verseifung des Methansulfonsäure-methylesters $k_2 = 2{,}89 \cdot 10^{-2}$.

Bei der Verseifung des *Dimethylsulfits* tritt die eben beim Methansulfonester beschriebene Komplikation durch die Nebenreaktion der Wasserverseifung nicht auf, weil das Dimethylsulfit durch *reines Wasser* nicht, bzw. mit nur sehr geringer Geschwindigkeit verseift wird. Dafür muß aber bei dem Ester einer zweibasischen Säure der stufenweise Verlauf des Vorgangs berücksichtigt werden.

Es hat sich jedoch herausgestellt, daß die 2. Stufe mit sehr großer Geschwindigkeit verläuft, so daß bei der kinetischen Untersuchung nur die relativ langsame Reaktion der 1. Stufe in Erscheinung tritt. Die schnell verlaufende 2. Reaktion läßt sich an der momentan verlaufenden Ver-

Digitized by Google

seifung des methylschwefligsauren Natriums O:S(OR)(ONa) zeigen.[1]) Das Salz zersetzt sich in $^n/_{10}$-Salzsäure sofort unter lebhafter Schwefeldioxydentwicklung, aber auch in $^n/_{100}$-Natronlauge ergibt sich unmittelbar nach erfolgter Lösung des Estersalzes ein Titer, der der vollständigen Verseifung entspricht.[2])

Die schnelle Folgereaktion bei der Verseifung des Dimethylsulfits entspricht vollkommen den Beobachtungen, die A. Skrabal[3]) bei der Verseifung der Dialkylcarbonate gemacht hat. Angesichts der raschen Reaktion der zweiten Stufe liegt auch für die Sulfite die von Skrabal für die Carbonate diskutierte Auffassung nahe, diese Reaktion nicht als eigentliche Verseifung, sondern eher als einen intramolekularen Zerfall zu deuten:

Auf die sehr wesentlichen Unterschiede, die sich bei der langsamen 1. Stufe zwischen den Carbonaten und den Sulfiten ergeben, soll erst weiter unten näher eingegangen werden.

Der später geschilderte Gegensatz zwischen Methansulfon-säureester und Dialkylsulfiten bei präparativer Verwendung, die fehlende saure Verseifung des Methansulfonesters und schließlich die Beobachtung, daß Dimethylsulfit in $^n/_2$-Salzsäure bei Zimmertemperatur in kurzer Zeit Schwefeldioxyd entwickelt, hatten zu der bestimmten Erwartung geführt, daß für das Dimethylsulfit die Konstante

---

[1]) Das methylschwefligsaure Natrium ist aus Dimethylsulfit und der berechneten Menge Natriummethylat dargestellt. Bei dieser auf dem Wasserbad in wenigen Minuten erfolgten Umsetzung bilden sich auch geringe Mengen (etwa 2 Proc.) von methansulfosaurem Natrium, die natürlich bei der Berechnung des Endtiters zu berücksichtigen sind.

[2]) Aus den Beobachtungen von K. Schaefer, Z. a. Chem. **104**, 242 (1918), bei der beabsichtigten Untersuchung des UV-Spektrums von methylschwefligsaurem Natrium in wäßriger Lösung geht dieser unmeßbar rasche Umsatz ebenfalls hervor.

[3]) M. 38, 307 (1917).

Digitized by Google

der sauren Verseifung größer sein würde als die der alkalischen Verseifung. Es hat sich aber das umgekehrte Verhältnis herausgestellt. Für die Konstante der mit großer Geschwindigkeit verlaufenden *alkalischen Verseifung* ergibt sich als Mittelwert von 2 Meßreihen und auf die Konzentration $OH' = 1$ bezogen, der Wert $k = 13{,}37$, für die Konstante der *sauren Verseifung*, ebenfalls auf $H' = 1$ bezogen, der Wert $k = 1{,}30 \cdot 10^{-2}$. Die Angabe, daß die alkalische Verseifung der Dialkylsulfite auffallend schwierig vor sich geht, die auch in verschiedene Lehr- und Handbücher[1]) übernommen worden ist, muß demnach als völlig unzutreffend gestrichen werden.

In der folgenden Tabelle wird eine *Zusammenstellung der Verseifungskonstanten* in rein wäßriger Lösung, alkalischer Lösung ($OH' = 1$) und saurer Lösung ($H' = 1$) gegeben.

	Methansulfonsäure-methylester	Dimethylsulfit	Diäthylsulfat	Dimethylcarbonat[2])
H_2O	$2{,}98 \cdot 10^{-4}$	0	$1{,}55 \cdot 10^{-3}$	0
H'	0	$1{,}30 \cdot 10^{-2}$	0	0
OH'	$2{,}89 \cdot 10^{-2}$	13,37	$9{,}5 \cdot 10^{-3}$	5,4

Alle Werte gelten für 25°, mit Ausnahme von Diäthylsulfat, dessen Konstanten von R. Kremann[3]) bei 34° bestimmt worden sind. Der erwünschte Vergleich mit Dimethylsulfat ist erschwert, da Kremann über die alkalische Verseifung des Esters nichts berichtet. Der allgemeinen Erfahrung entsprechend werden die Werte des Methylderivates etwas größer als beim Äthylester sein, aber dafür bei der Vergleichstemperatur von 25° mindestens auf die Hälfte zurückgehen, so daß wenigstens ein Vergleich mit den anderen Werten der Tabelle der Größenordnung nach möglich ist. Ein näheres Eingehen auf die Einzelwerte erübrigt sich.

Die bei den Verseifungskonstanten zwischen den einzelnen Estern auftretenden Parallelen und Gegensätze zeigen sich auch im Verhalten der Ester bei *präparativer Verwendung*. Der *Methansulfonsäure-methylester* läßt sich als Alkylierungs-

[1]) Vgl. z. B. P. Karrer, Lehrbuch der organ. Chem. 1928, S. 113.
[2]) A. Skrabal, M. 38, 305 (1917). [3]) M. 28, 13 (1907).

Digitized by Google

mittel genau wie die *Dialkylsulfate* in wäßrig-alkalischer Lösung verwenden, Phenol und Benzoesäure werden mit guter Ausbeute methyliert. *Dialkylsulfite* sind als Alkylierungsmittel in *wäßrig-alkalischer* Lösung nicht anwendbar. Gerber[1]) hat zur Alkylierung Phenole in Natriumalkoholat gelöst und mit Dialkylsulfit umgesetzt. Die Versuche von Gerber sind von uns wiederholt und auch auf mehrwertige Phenole ausgedehnt worden. Es hat sich ergeben, daß man nicht auf Alkohole als Lösungsmittel beschränkt ist. Natriumphenolate lassen sich auch unter indifferenten Lösungsmitteln, wie Äther, Petroläther, Benzol, Toluol usw. umsetzen, wobei die Ausbeute an Phenoläthern mit dem Siedepunkt des betreffenden Lösungsmittels steigt.

Bei der Analogie zwischen Methansulfonester und Dialkylsulfat als Alkylierungsmittel sei auf die Parallele in ihrer relativ geringen Verseifung in alkalischer Lösung (vgl. Tabelle) hingewiesen. In der ungefähr 500-fach rascheren alkalischen Verseifung des Dialkylsulfits sehen wir den Grund, warum die Sulfite in wäßrig-alkalischer Lösung nicht als Alkylierungsmittel verwendbar sind. Auch die nur in ganz geringem Umfange eintretende Bildung von alkylsulfonsauren Salzen bei der Verseifung von Dialkylsulfit durch Alkali wird so verständlich, wenn man die oben erwähnte und experimentell gesicherte Deutung von Baggesgaard-Rasmussen, die sie als eine Alkylierung von Natriumsulfit durch restliches Dialkylsulfit, auffaßt unter diesem Gesichtspunkt betrachtet.

Die *Alkylierung der Phenole* durch Dialkylsulfite ist auch *ohne Verwendung von Alkali* oder eines Lösungsmittels möglich, wie sich am Phenol und β-Naphtol gezeigt hat. Die Ausbeuten sind aber selbst bei relativ langer Einwirkung recht gering bzw. überschreiten die z. B. beim β-Naphtol durch Einwirkung von Alkohol und Mineralsäuren[2]) erreichbaren Ausbeuten nur unwesentlich.

---

[1]) D.R.P. 214783; C. 1909, II, 1511.

[2]) C. Liebermann u. Hagen, B. 15, 1428 (1882); L. Gattermann, A. 244, 72 (1888).

Digitized by Google

Die Alkylierung in neutraler oder schwach saurer Lösung besitzt für Phenole kaum größere Bedeutung, wohl aber für *aliphatische Polyhydroxylverbindungen.* Denn die allgemein bekannten Schwierigkeiten bei der Alkylierung dieser Verbindungen hängen zweifellos mit der Tatsache zusammen, daß von diesen Verbindungen keine Alkaliderivate existieren, bei denen der Alkaligehalt der Zahl der rein schematisch durch Metall vertretbaren Hydroxyl-Wasserstoffatome entspricht. Nach der Beobachtung, daß mit Dialkylsulfiten eine Darstellung von Phenoläthern und Carbonsäure-estern (vgl. weiter unten) auch ohne Alkali möglich ist, wurde auf entsprechende Versuche mit aliphatischen Polyhydroxyl-Verbindungen viel Mühe verwandt. Das Ergebnis war vollkommen negativ. Zum Teil ist, wie z. B. bei der Cellulose, eine Einwirkung der Dialkylsulfite auch nach längerer Zeit und bei höherer Temperatur nicht merkbar, oder wenn z. B. beim Mannit eine Reaktion erfolgt, entsteht nicht der gewünschte Alkyläther, sondern schwefelhaltige Produkte, über deren Natur schon weiter oben berichtet worden ist.

Für die Prüfung der Alkylsulfite zur *Alkylierung am Stickstoff* ist Anilin als Beispiel benutzt worden. Es findet in der Wärme eine lebhafte Einwirkung statt und es entsteht begreiflicherweise ein Gemisch der verschiedenen Alkylierungsstufen. Durch Überschuß an Sulfit und genügend lange Reaktionsdauer läßt sich aber die Ausbeute an tertiärer Base steigern.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Verwendung von Dialkyl-sulfiten an Stelle der Sulfate als Alkylierungsmittel keine wesentlichen Vorteile bietet, solange man sich auf die Methyl- oder Äthylderivate beschränkt. Vorteile treten erst in Erscheinung, wenn man die höheren Alkyle, also etwa bis zum Amylrest, in Betracht zieht. Auch die höheren Ester der schwefligen Säure können leicht in guter Ausbeute erhalten werden, während die betr. Ester der Schwefelsäure nur schwer zugänglich sind und daher für diesen Verwendungszweck kaum in Frage kommen.

In Zusammenhang mit der Alkylierung von Anilin durch Dialkylsulfite wurde eine Reaktion beobachtet, die ein neuartiges Beispiel für den in der Literatur mehrfach beschriebenen *Übergang* der *Dialkylsulfite* in *Alkylsulfon-säureester* darstellt. Die Dialkylsulfite lagern sich, wenn sie mit

Digitized by Google

tertiären Aminen kurze Zeit auf etwa 100—140° erwärmt werden, in heftiger Reaktion zu den Alkylsulfonestern[1]) um, die mit dem angewandten tertiären Amin das entsprechende quaternäre Ammonsalz bilden. So entstehen aus Dimethylsulfit und Dimethylanilin bzw. Pyridin das Trimethyl-phenylammonium-methansulfonat (VII) bzw. das N-Methyl-pyridinium-methansulfonat (VIII):

VII $[C_6H_5.N(CH_3)_3].O.S(O_2)CH_3$ VIII $[C_5H_5N.CH_3].O.S(O_2)CH_3$

Der Mechanismus der Reaktion ist zunächst noch vollkommen undurchsichtig. Bei der Einwirkung von Dimethylsulfit auf Dimethylanilin bei etwa 130° zerfällt ein Teil des angewandten Alkylsulfits unter Entwicklung von Schwefeldioxyd.[2]) Die beste Ausbeute an Methansulfonat wird erreicht, wenn auf 1 Mol. Base 2 Mol. Alkylsulfit kommen. Schlüsse lassen sich aus den stöchiometrischen Verhältnissen nicht ziehen, denn wenn auch bei einem Molverhältnis 1:1 die Ausbeute nur etwa 50 Proc. beträgt, so ist sie bei einem Verhältnis 1,1 Mol. Dimethylsulfit: 1 Mol. Base bereits 75 Proc. Auch die Untersuchung der Produkte, die aus den Dialkylsulfiten und Basen bei Zimmertemperatur entstehen, hat kaum zur Klärung beigetragen.

Aus einem Gemisch molarer Mengen Dimethylanilin und Dimethylsulfit krystallisiert nach mehreren Wochen eine geringe Menge einer Substanz aus, die sich in ihren Eigenschaften sehr von dem beschriebenen Methansulfonat unterscheidet; sie ist viel hygroskopischer, schmilzt unscharf etwa 60° niedriger und die Entwicklung von Schwefeldioxyd beim Übergießen mit verdünnter Salzsäure zeigt, daß noch ein Derivat des Dimethylsulfits vorliegt. Die analytischen Zahlen stimmen auf:

---

[1]) Frühere Versuche zur Umlagerung der symmetrischen Ester durch Erhitzen für sich allein sind stets erfolglos geblieben. Nach dem Erwärmen von Dimethylsulfit mit etwa 1,5 Mol Jodmethyl im Bombenrohr hatte Arbusow, C. 1909, II, 684, nur geringfügige Mengen an Methansulfonester erhalten. Durch Erhitzen von äthylschwefligsaurem Natrium mit 4 Mol Jodäthyl oder von Diäthylsulfit mit Jodkalium haben Rosenheim (vgl. Anmerkung 1, Seite 258) und Mitarbeiter nur das von A. Strecker, A. 148, 91 (1868) früher beschriebene Doppelsalz $4C_2H_5.SO_3Na + NaJ$ erhalten.

[2]) Vgl. dazu die Beobachtungen über die relativ große Temperaturbeständigkeit der Alkylsulfite S. 260.

Digitized by Google

1 Mol. Dimethylsulfit + 1 Mol. Dimethylanilin. Wir neigen aber weniger zu der Formulierung als Molverbindung, die vollkommene Unlöslichkeit in Äther auch bei längerer Extraktion spricht für das Vorliegen eines Salzes, für das dann ebenfalls die Formel eines quartären Salzes in Frage kommt: $[C_6H_5.N:(CH_3)_3].O.SO.OCH_3$ (IX). Es ist aber nicht gelungen, dieses Salz in das Methansulfonat (VII) umzulagern.

Beim Erwärmen entwickeln sich geringe Mengen Schwefeldioxyd, nach dem Erkalten hinterbleibt ein Öl, das später schmierig krystallin erstarrt, aber mit verdünnter Salzsäure noch Schwefeldioxyd entwickelt. Bei dem aus Pyridin und Dimethylsulfit bei Zimmertemperatur entstehenden Produkt sind die Verhältnisse vollkommen analog.

Weiter oben war bereits auf den Gegensatz zwischen den Alkylsulfaten und den Alkylsulfiten bei der Alkylierung von Phenolen hingewiesen worden, er wiederholt sich bei der *Anwendung der Sulfite zur Darstellung von Carbonsäureestern.* Durch Einwirkung von Dialkylsulfit auf die Natriumsalze der Säuren ist sie nicht möglich; weder in wäßriger oder alkoholischer Lösung noch mit den festen trocknen Natriumsalzen[1]) erfolgt eine Reaktion. Eine Darstellung der Carbonsäureester gelingt in der einfachsten Weise, wenn man in Gegenwart von einigen Tropfen Mineralsäure als Katalysator Dialkylsulfite auf die freien Carbonsäuren einwirken läßt. Beim Erwärmen bildet sich in kurzer Zeit unter gleichzeitiger stürmischer Entwicklung von Schwefeldioxyd der betreffende Ester:

a) $R_1.CO_2H + (RO)_2.SO = R_1.CO_2R + SO_2 + ROH.$

Nach der Bruttogleichung also eine Reaktion, die der häufig angewandten Darstellung von Säurechloriden aus Carbonsäuren und Thionylchlorid vollkommen entspricht:

b) $R_1.CO_2H + Cl_2.SO = R_1.COCl + SO_2 + HCl.$

Die Ausbeuten sind durchweg sehr gut, in vielen Fällen fast quantitativ.

Zur Erklärung des Reaktionsverlaufes möchten wir aber davon absehen, eine direkte Reaktion zwischen Carboxyl und Dialkylsulfit anzunehmen. Veranlaßt werden wir dazu durch folgende Tatsachen:

---

[1]) C. Graebe, A. 340, 246 (1905).

Digitized by Google

1. Die Esterbildung zeigt den beschriebenen schnellen Verlauf nur bei Zusatz geringer Mengen von Mineralsäuren als Katalysator. Ohne ihn erfolgt die den Reaktionsbeginn anzeigende Entwicklung von Schwefeldioxyd nur sehr langsam. Die Ausbeuten an Ester sind sehr gering und der Hauptteil der angewandten Carbonsäure kann unverändert zurückgewonnen werden.

2. Die Esterbildung tritt ferner nur ein bei Carbonsäuren, die durch Alkohol und Katalysator allein auch verestert werden können. Säuren, bei denen dies nicht der Fall ist, wie z. B. 2,4,6-Trinitrobenzoesäure, 2,4,6-Tribrombenzoesäure usw., lassen sich auch mit Hilfe von Dialkylsulfiten nicht verestern.

Den Verlauf der Reaktion stellen wir uns daher folgendermaßen vor: Es reagiert zunächst die zugesetzte Mineralsäure H.X mit dem Dialkylsulfit:

c) $OS.(OR)_2 + H.X = O{=}S\begin{matrix}O\,H\\ \cdots\\ OR\end{matrix} + R.X$

Die gebildete alkylschweflige Säure zerfällt in Schwefeldioxyd und Alkohol, der dann mit der zu veresternden Carbonsäure unter Mitwirkung des Katalysators in der üblichen Weise reagiert. Das durch die Veresterung gebildete Wasser wird sofort von Dialkylsulfit verbraucht:

d) $OS.(OR)_2 + H_2O = SO_2 + 2\,R.OH$,

d. h. es erfolgt ständig eine Nachbildung von Alkohol unter gleichzeitiger Entfernung des störenden Wassers. Das Estergleichgewicht wird so in einem extrem günstigen Sinne verschoben. Zur Stützung dieser Deutung sei noch das folgende angeführt:

Zum Ablauf der Gleichung d) ist es notwendig, daß der betreffende Ester sich in saurer Lösung schnell mit Wasser umsetzt, d. h. verseift wird. Die auf S. 265 gegegebene Zusammenstellung der alkalischen und sauren Verseifungskonstanten verschiedener Ester zeigt, daß bei den Dialkylsulfiten die saure Verseifung bereits bei 25° einen nicht geringen Wert besitzt. Ein relativ schneller

Digitized by Google

Umsatz der Sulfite mit Wasser bei höherer Temperatur ist also recht gut möglich. Andererseits werden die formal vollkommen gleichgebauten *Dialkylcarbonate* in saurer Lösung nicht verseift, ihre Verwendung nach Gleichung d) ist also nicht möglich. Bei der Nachprüfung zeigt sich nun in der Tat, daß eine analoge Reaktion:

$$e)\quad R_1.CO_2H + (RO)_2.CO = R_1.CO_2R + CO_2 + ROH$$

nicht eintritt.

Schließlich hat sich die Annahme, daß die Esterbildung nur auf einer Gleichgewichtsverschiebung durch Bindung des entstehenden Wassers beruht, auch auf andere Gleichgewichte übertragen lassen und hat sich dort bewährt, wir sehen darin eine weitere Stütze.[1])

Man kann nun die vorstehend beschriebene Esterdarstellung mit der alkylierenden Einwirkung der Dialkylsulfite auf Amine kombinieren, d. h. man läßt *Alkylsulfite* auf *Aminosäuren* einwirken. Es entstehen in sehr guter Ausbeute die entsprechenden Betaine in Form ihrer alkylsulfonsauren Salze. Über den Verlauf dieser Reaktion und über die dabei isolierten krystallinen Zwischenprodukte wird demnächst[2]) berichtet werden.

Versuchsteil.

Chlorsulfinsäure-methylester. $CH_3O.SO.Cl$.

In einem mit Rückflußkühler, Tropftrichter und Gaseinleitungsrohr versehenen Rundkolben werden 119 g frisch destilliertes Thionylchlorid[3]) (1 Mol) in Eis–Kochsalz gut gekühlt und unter Feuchtigkeitsausschluß 32 g Methylalkohol (1 Mol) eingetropft. Durchleiten eines lebhaften Stromes von getrocknetem Kohlendioxyd sorgt für die notwendige Rührung des Gemisches und für die möglichst weitgehende Entfernung der gebildeten Salzsäure. Nach

---

[1]) Vgl. die folgende Mitteilung.

[2]) Gemeinsam mit H. Wulkan.

[3]) Nach Meyer u. Schlegel [M. 34, 569 (1913] über Leinöl destilliert.

Digitized by Google

beendetem Eintropfen des Methylalkohols wird das Einleiten von Kohlendioxyd noch einige Zeit fortgesetzt und der Rückstand im Vakuum bei etwa 60 mm destilliert; zwischen 35 und 36° gehen 56 g (50 Proc. Ausbeute) einer farblosen, stark lichtbrechenden Flüssigkeit über. Nach einer zweiten Destillation Siedep.$_{60}$ 35°.

0,1318 g Subst.: 0,0495 g CO_2, 0,0310 g H_2O. — 0,1555 g Subst.: 0,1940 g AgCl. — 0,1821 g Subst.: 0,3701 g $BaSO_4$.

$CH_3.O_2Cl.S$	Ber.	C 10,48	H 2,64	Cl 30,96	S 28,00
	Gef.	„ 10,24	„ 2,63	„ 30,86	„ 27,01.

$d_4^{18} = 1{,}4186$.

Der Chlorsulfinsäure-methylester ist nur beschränkt haltbar, der bei Zimmertemperatur relativ langsame Zerfall in Chlormethyl und Schwefeldioxyd geht beim Erwärmen sehr heftig vor sich. Mit Wasser momentane Zersetzung.

Chlorsulfinsäure-äthylester.

In entsprechender Weise aus Thionylchlorid und absolutem Äthylalkohol. Ausbeute 68 Proc. Siedep.$_{16}$ 32°, Siedep.$_{36}$ 41—42°.

0,1683 g Subst.: 0,1155 g CO_2, 0,0605 g H_2O. — 0,1284 g Subst.: 0,1442 g AgCl. — 0,1007 g Subst.: 0,1830 g $BaSO_4$.

$C_2H_5O_2ClS$	Ber.	C 18,67	H 3,92	Cl 27,58	S 24,94
	Gef.	„ 18,72	„ 4,02	„ 27,78	„ 24,96.

$d_4^{17} = 1{,}2826$.

Chlorsulfinsäure-isopropylester. Aus Thionylchlorid und Isopropylalkohol. Ausbeute 47 Proc. Siedep.$_{24,5}$ 34°.

0,1202 g Subst.: 0,1126 g CO_2, 0,0520 g H_2O. — 0,1194 g Subst.: 0,1201 g AgCl. — 0,1612 g Subst.: 0,2642 g $BaSO_4$.

$C_3H_7O_2ClS$	Ber.	C 25,25	H 4,95	Cl 24,87	S 22,49
	Gef.	„ 25,55	„ 4,84	„ 24,88	„ 22,51.

$d_4^{18} = 1{,}2005$.

Gegen Wasser beständiger als der Methyl- und Äthylester.

Dimethylsulfit. (I, R=CH_3).

Unter Verwendung der bei der Darstellung des Chlorsulfinsäure-methylesters beschriebenen Apparatur werden 238 g (2 Mol) technisches Thionylchlorid langsam in 140 g (4,4 Mol) käuflichen Methylalkohol bei fortwährendem Rühren

Digitized by Google

mit Kohlendioxyd eingetropft. Im Anfang wird das Reaktionsgefäß durch Wasserkühlung auf etwa 20° gehalten. Sobald der anfänglich lebhafte Umsatz abgeschwächt ist, wird schwach erwärmt (30—40°). Nach beendetem Eintropfen des Thionylchlorids muß einige Zeit zum Sieden erhitzt werden, bis die Salzsäureentwicklung fast aufgehört hat (nach etwa 2 Stunden).

Erfolgt zu starke Kühlung im Anfang der Reaktion (Eiswasser!) und ist die Innenrührung durch den Gasstrom zu schwach, so kann es zu einer Entmischung im Reaktionsgefäß kommen. Dies führt dazu, daß bei dem nachträglichen Erwärmen eine heftige Reaktion einsetzt, die gelegentlich den Stopfen mit Tropftrichter, Kühler usw. herausgeschleudert hat.

Das Reaktionsgemisch wird bei Normaldruck direkt fraktioniert. Siedep.$_{760}$ 124—127°. Ausbeute 155—165 g (70—75 Proc. d. Th.).

Die Ausbeute schwankt nur wenig und hängt von der Beschaffenheit des technischen Thionylchlorids ab. Vorherige Destillation des technischen Produktes steigert die Ausbeute nur um wenige Prozente.

Der konstant bei 126° übergehende Anteil ist analysenrein. Die für Dichte und Brechung gefundenen Werte:

$$d_4^{24} = 1{,}2073, \quad n_{H_\alpha}^{18,2} = 1{,}40791, \quad n_{H_\beta}^{18,2} = 1{,}41538, \quad n_{H_\gamma}^{18,2} = 1{,}42003,$$

$$n_D^{18,3} = 1{,}40988$$

stimmen mit denen von Strecker und Spitaler[1]) gut überein.

Diäthylsulfit. In entsprechender Weise aus Äthylalkohol und Thionylchlorid; Ausbeute 85 Proc. vom Siedep.$_{760}$ 158°.

n-Propylsulfit. Aus n-Propylalkohol und frisch destilliertem Thionylchlorid; Ausbeute 90 Proc., Siedep.$_{15}$ 89°, Siedep.$_{760}$ 192—192,5°.

n-Propylsulfit 26 Stunden unter Rückfluß erhitzt, zeigt keine wesentliche Veränderung. Das Gewicht nimmt kaum ab, eine Schwefeldioxydentwicklung ist nur sehr schwach. Durch Destillation können 75 Proc. an reinem Ester zurückgewonnen werden, daneben noch aus dem Vorlauf etwa 3 Proc. n-Propylalkohol.

Iso-propylsulfit. Ausbeute 33 Proc., Siedep.$_{20}$ 78°, Siedep.$_{758}$ 169,5 bis 170,5°.

n-Butylsulfit. Ausbeute 94 Proc., Siedep.$_{15}$ 114—115°.

0,1239 g Subst.: 0,2255 g CO_2, 0,1010 g H_2O. — 0,1811 g Subst.: 0,2198 g $BaSO_4$.

---

[1]) B. 59, 1754 (1926).

Digitized by Google

$C_8H_{18}O_3S$	Ber.	C 49,44	H 9,34	S 16,50
	Gef.	„ 49,64	„ 9,12	„ 16,57.

$d_4^{22} = 0{,}9944$, $n_{H_\alpha}^{10,6} = 1{,}43051$, $n_{H_\beta}^{10,8} = 1{,}43808$, $n_{H_\gamma}^{10,8} = 1{,}44268$, $n_D^{11,0} = 1{,}43244$.

Iso-amylsulfit. Ausbeute 72 Proc., Siedep.$_{15}$ 127—128°.

0,1526 g Subst.: 0,3010 g CO_2, 0,1330 g H_2O. — 0,1601 g Subst.: 0,1706 g $BaSO_4$.

$C_{10}H_{22}O_3S$	Ber.	C 53,99	H 9,98	S 14,43
	Gef.	„ 53,80	„ 9,75	„ 14,64.

$d_4^{16,2} = 0{,}97293$, $n_{H_\alpha}^{12,3} = 1{,}43547$, $n_{H_\beta}^{12,4} = 1{,}44315$, $n_{H_\gamma}^{12,4} = 1{,}44820$, $n_D^{12,5} = 1{,}43757$.

Cyclohexyl-sulfit. Aus Thionylchlorid und Cyclohexanol. Ausbeute 54 Proc., Siedep.$_{19}$ 182°.

0,1422 g Subst.: 0,3051 g CO_2, 0,1150 g H_2O. — 0,1485 g Subst.: 0,1423 g $BaSO_4$.

$C_{12}H_{22}O_3S$	Ber.	C 58,48	H 9,01	S 13,02
	Gef.	„ 58,52	„ 9,05	„ 13,16.

$d_4^{17,8} = 1{,}0974$, $n_{H_\alpha}^{13,7} = 1{,}48396$, $n_{H_\beta}^{13,7} = 1{,}49571$, $n_D^{13,7} = 1{,}4865$.

Diphenylsulfit. 128 g (1,1 Mol) technisches Phenolnatrium werden in einem mit Tropftrichter und Rückflußkühler versehenen Rundkolben mit 500 ccm trockenem Äther aufgeschlämmt und unter Feuchtigkeitsausschluß und Umschwenken 60 g frisch destilliertes Thionylchlorid in 100 ccm Äther eingetropft. Eine Kühlung während der Reaktion ist nicht notwendig. Nach 3 Stunden wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und die ätherische Schicht nach dem Waschen mit verdünnter Natronlauge und Wasser mit Kaliumcarbonat getrocknet. Der Ätherrückstand wird im Vakuum der Quecksilberpumpe destilliert. Siedep.$_{0,7}$ 143°, Siedep.$_{1,8}$ 152. Erhalten 40 g = 34 Proc. Farb- und geruchloses, stark lichtbrechendes Öl.

0,1123 g Subst.: 0,2535 g CO_2, 0,0418 g H_2O. — 0,1711 g Subst.: 0,1731 g $BaSO_4$.

$C_{12}H_{10}O_3S$	Ber.	C 61,50	H 4,30	S 13,70
	Gef.	„ 61,56	„ 4,17	„ 13,90.

$d_4^{20,2} = 1{,}2404$, $n_{H_\alpha}^{13,4} = 1{,}56899$, $n_{H_\beta}^{13,5} = 1{,}58833$, $n_D^{13,4} = 1{,}57441$.

Methyl-äthyl-sulfit. Frisch dargestellter Chlorsulfinsäureäthylester, gelöst in Schwefelkohlenstoff, wird langsam in eine Schwefelkohlenstofflösung der berechneten Mengen Methylalkohol und Pyridin getropft. Eine Kühlung ist

Digitized by Google

nicht notwendig. Das abgeschiedene Pyridinhydrochlorid wird durch Ausschütteln mit Wasser entfernt und die mit Äther verdünnte Schwefelkohlenstofflösung mit Kaliumcarbonat getrocknet. Das Fraktionieren geschieht unter Verwendung eines Widmer-Aufsatzes. Siedep.$_{769}$ 141,5°, Siedep.$_{20}$ 53°. $d_4^{18} = 1{,}1364$.

Farblose Flüssigkeit, Geruch ähnlich dem von Dimethylsulfit.

0,1194 g Subst.: 0,1272 g CO_2, 0,0719 g H_2O. — 0,1319 g Subst.: 0,2486 g $BaSO_4$.

$C_3H_8O_3S$	Ber.	C 29,01	H 6,50	S 25,82
	Gef.	„ 29,06	„ 6,74	„ 25,89.

$n_{H_\alpha}^{10,8} = 1{,}41417$, $n_{H_\beta}^{10,8} = 1{,}42159$, $n_{H_\gamma}^{10,8} = 1{,}42628$, $n_D^{10,8} = 1{,}41669$.

Umesterung der Dialkylsulfite.

Dimethylsulfit ⇌ *Diäthylsulfit.*

a) Unter Feuchtigkeitsausschluß werden 22 g ($^1/_5$ Mol) *Dimethylsulfit*, 46 g (1 Mol) *Äthylalkohol* absolut und 0,1 ccm äthylalkoholischer Salzsäure (12 Proc.) auf dem Wasserbad unter Rückfluß erwärmt. Eine Entwicklung von Schwefeldioxyd ist nur schwach merkbar. Nach 12 Stunden wird mit Äther verdünnt, der Äther mit Sodalösung und Wasser gewaschen und mit Kaliumcarbonat getrocknet. Beim Fraktionieren des Ätherrückstandes unter Verwendung eines Widmer-Aufsatzes wurden 12 g = 44 Proc. einer zwischen 150—157° übergehenden Fraktion erhalten. Dimethylsulfit Siedep.$_{760}$ 126°; Diäthylsulfit Siedep$_{760}$ 158°.

b) Bei der entsprechenden Behandlung von *Diäthylsulfit* mit *Methylalkohol* in saurer Lösung wurden 8 g einer zwischen 128 und 141° übergehenden Hauptfraktion erhalten. Methyl-äthyl-sulfit Siedepunkt$_{760}$ 141,5°.

c) In Gegenwart von Bariumcarbonat (2 g) bei sonst gleicher Behandlung wie unter a) und b) tritt keine Umesterung ein. Es werden 45 Proc. Dimethylsulfit und 80 Proc. Diäthylsulfit unverändert zurückgewonnen.

Methansulfonsäure-methylester (II).

Aus dem trocknen Silbersalz der Methansulfonsäure[1]) und Jodmethyl (10 Proc. Überschuß) durch mehrstündiges Erhitzen im Autoklaven auf 100°. Der Ester wird in Äther aufgenommen und der Rückstand nach dem Abdestillieren des Äthers zur Entfernung ge-

[1]) Zur Darstellung der Methansulfonsäure vgl. die Schweizer Patente 101817, 101818 und Zusatzpatente der Chem. Fabrik vorm. Sandoz, Basel (C. 1925, II, 760).

Digitized by Google

ringer Jodmengen kurze Zeit mit Quecksilber behandelt. Ausbeute nach 2 maliger Destillation 67 Proc. Ester, Siedep.$_{26}$ 101—102°, Siedepunkt$_{753}$ 202—203°, $d_4^{21} = 1{,}2975$.

$$n_{H_\alpha}^{17,6} = 1{,}41384, \quad n_{H_\beta}^{17,6} = 1{,}42027, \quad n_D^{17,6} = 1{,}41576.$$

Kinetik der Verseifung von Estern der schwefligen Säure.

Die zu untersuchenden analysenreinen Ester werden in Glaskügelchen eingeschmolzen und in 500 ccm fassende Meßkolben aus Jenaer Glas mit der jeweilig zur Verwendung kommenden Lösung gebracht. Nach im Thermostaten erreichtem Temperaturausgleich wird das Kügelchen mit einem Glasstab zertrümmert: Nullpunkt der Messung. Pipettenproben von je 25 ccm. Die angegebene Zeit wird bis zum Zulauf des ersten Tropfens der Titrierlösung gerechnet. Zeitmessung bei den schneller ablaufenden Reaktionen durch Stoppuhr. *Indicator*: Phenolphtalein. $T = 25{,}0° \pm 0{,}06°$.

I. Methansulfonsäure-methylester.

a) 0,2659 g Ester in 500 ccm *Wasser*. $k_1 = \frac{1}{t} \ln \cdot \frac{a}{a - x}$.

Zeit (Min.)	ccm $^n/_{100}$-NaOH		$10^4 \cdot k_1$ [1])
	Gef.	Ber.	
84	0,30	0,30	2,997
130	0,46	0,46	2,978
1375	4,05	4,06	2,971
∞		12,07	
			Mittel: 2,982

b) 4,1504 g Ester in 500 ccm $^n/_{10}$-*Salzsäure* ($F = 1{,}1074$) $k_1 = \frac{1}{t} \ln \cdot \frac{a}{a - x}$.

Zeit (Min.)	ccm $^n/_{10}$-NaOH		$10^4 \cdot k_1$ [1])
	Gef.	Ber.	
0		27,69	
297	29,28	29,30	2,969
444	30,03	30,05	3,025
1054	32,83	32,82	3,049
∞		46,53	
			Mittel: 3,014

[1]) Wie auch in den folgenden Meßreihen nach der Schrittformel berechnet.

Digitized by Google

c) 0,5661 g Ester in 500 ccm $^n/_{50}$-*Natronlauge* (F = 0,9840). Zur kinetischen Formulierung vgl. S. 263 (Gl. 4).

Zeit (Min.)	ccm $^n/_{100}$-HCl			$10^5 \cdot k$	$10^5 \cdot k_2$
	Gef.	Ber. für k	Ber. für k_2		
0		49,20	49,20		
100	47,10	46,94	47,10	1,771	1,151
205	45,10	44,87	45,04	1,831	1,183
268	44,00	43,75	44,06	1,862	1,193
498	40,55	40,33	40,67	1,899	1,192
632	38,90	38,70	39,02	1,913	1,162
1246	33,50	33,47	33,53	1,957	1,127
1838	30,40	30,44	30,27	1,969	1,032
2658	27,65	27,89	27,55	2,147	1,134
∞		23,50	23,50		
			Mittel:	1,919	1,147

Die für eine angenommene, rein dimolekulare Reaktion berechnete Konstante k zeigt sehr scharf den von der Theorie gefordeten Gang.[1]) Die errechneten Werte für die zur Titration verbrauchten ccm Salzsäure lassen den Einfluß der vernachlässigten Wasserverseifung nicht so deutlich erkennen.

k_2 ist nach dem Newtonschen Näherungsverfahren berechnet[2]) unter Benutzung des Mittelwertes $k_1 = 2{,}982 \cdot 10^{-4}$ für die reine Wasserverseifung. Aus dem Mittelwert von $k = 1{,}919 \cdot 10^{-5}$ ist als Anfangswert für das Näherungsverfahren $k_2 = 1{,}0 \cdot 10^{-5}$ geschätzt worden mit dem Ergebnis, daß nach der 3. Annäherung keine Änderung der 4. Ziffer erfolgt.

Auf die Konzentration $OH' = 1$ bezogen, ergibt sich: $k_2 = 2{,}867 \cdot 10^{-2}$. Als Mittelwert einer zweiten Meßreihe ergibt sich: $k_2 = 2{,}917 \cdot 10^{-2}$. Daraus als Mittelwert für die Konstante der alkalischen Verseifung: $k_2 = 2{,}892 \cdot 10^{-2}$.

II. Dimethylsulfit.

Titration der schwefligen Säure acidimetrisch als zweibasische Säure mit Phenolphtalein als Indikator unter Zusatz von überschüssigem Bariumnitrat nach J. M. Kolthoff[3])

[1]) Vgl. S. 263. [2]) Vgl. Praetorius, M. 26, 24 (1905).
[3]) Z. a. Ch. 109, 69 (1920).

Digitized by Google

a) 0,2677 g Dimethylsulfit in 500 ccm *Wasser*. Je 25 ccm mit $^n/_{100}$-NaOH titriert.

Nach 24 Stunden war kein außerhalb der Fehlergrenze fallender Verbrauch an Alkali festzustellen.

b) Verseifung von *methylschwefligsaurem Natrium*:

Das Salz wird aus Dimethylsulfit und der berechneten Menge 5-proc. Natriummethylat erhalten. Aus absolutem Alkohol Schüppchen, die sich mit Wasser und verdünnten Säuren momentan unter Schwefeldioxydentwicklung zersetzen.

0,1277 g Subst.: 0,2552 g $BaSO_4$.

CH_3O_3SNa Ber. S 27,16 Gef. S 27,45.

Zur Prüfung auf einen Gehalt an methansulfonsaurem Natrium werden 12 g des Salzes mit 10-proc. Sodalösung gekocht, zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit absolutem Alkohol extrahiert. Aus dem Alkoholextrakt: 0,2 g (1,6 Proc.) feste Substanz mit einem Schwefelgehalt von 26,8 Proc., die aber mit verdünnter Salzsäure kein Schwefeldioxyd entwickelt, also als methansulfonsaures Natrium anzusprechen ist.

Von 0,4133 g Salz (98,4 Proc.) = 0,4067 g methylschwefligsaures Natrium in 500 ccm $^n/_{100}$-*Natronlauge* werden nach 3 Minuten (Zeitpunkt der erfolgten Lösung) 25 ccm mit $^n/_{100}$-Salzsäure titriert:

Verbraucht: 7,90 ccm $^n/_{100}$-HCl, während sich für den vollständigen Umsatz zum Natriumsulfit 7,78 ccm berechnen.

c) 0,2707 g *Dimethylsulfit* in 500 ccm $^n/_{100}$-*Natronlauge*. ($F = 0{,}9834$).

Da Ester und Alkali in äquivalenten Mengen: $k = \frac{1}{t} \cdot \frac{x}{a(a-x)}$.

Zeit	ccm $^n/_{100}$-HCl		$10^3 \cdot k$
	Gef.	Ber.	
0		24,58	
2′ 20″	18,80	18,80	5,361
4′ 20″	15,70	15,65	5,252
6′ 20″	13,40	13,40	5,467
8′ 50″	11,40	11,36	5,237
11′ 55″	9,60	9,56	5,334
15′ 50″	7,90	7,96	5,723
20′ 55″	6,55	6,54	5,132
31′	4,80	4,83	5,520
55′ 20″	2,95	2,96	5,260
130′ 44″	1,35	1,35	5,328
∞		0	
		Mittel:	5,361

Digitized by Google

Auf $OH' = 1$ bezogen: $k = 13{,}40$. Als Mittelwert einer 2. Meßreihe: $k = 13{,}33$. Daraus als Mittelwert für die Konstante der alkalischen Verseifung: $k = 13{,}37$.

d) 2,3218 g *Dimethylsulfit* in 500 ccm $^n/_{10}$-*Salzsäure*. ($F = 1{,}112$).

$$k = \frac{1}{t} \cdot \ln \frac{a}{a - x} \cdot$$

Zeit	ccm $^n/_{10}$-NaOH		$10^3 \cdot k$
	Gef.	Ber.	
0		27,79	
20	28,30	28,33	1,225
50	29,12	29,11	1,355
86	30,03	30,02	1,311
253	33,72	33,69	1,305
374	35,94	35,89	1,309
494	37,77	37,76	1,272
1132	44,03	44,01	1,301
∞		48,87	
		Mittel:	1,297

Auf $H' = 1$ bezogen: $k = 1{,}297 \cdot 10^{-2}$. Als Mittelwert einer 2. Meßreihe: $k = 1{,}294 \cdot 10^{-2}$. Daraus als Mittelwert für die Konstante der *sauren Verseifung*: $k = 1{,}295 \cdot 10^{-2}$.

Alkylierung von Phenolen mit Dialkylsulfiten.

Die Natriumverbindungen vom Phenol, o-Nitrophenol und β-Naphtol werden unter Toluol mit etwa 1,1 Mol. Dialkylsulfit einige Stunden erwärmt. Durch alkalische Wasserdampfdestillation werden isoliert:

80 Proc. Anisol, 88 Proc β-Naphtol-methyläther, 85 Proc. o-Nitroanisol, 88 Proc. Phenol-propyläther, 55 Proc. Phenol-iso-amyläther.

Bei der Alkylierung der Natriumverbindungen von zweiwertigen Phenolen mit 3 Mol Dimethylsulfit in methylalkoholischer Lösung werden neben geringen Mengen Mono-Äthern und unverändertem Ausgangsmaterial erhalten:

89 Proc. Brenzkatechin-dimethyläther, 76 Proc. Resorzin-dimethyläther, 80 Proc. Hydrochinon-dimethyläther.

Digitized by Google

Eine Alkylierung der Phenole selbst durch 24stündiges Erwärmen mit Dialkylsulfit unter Zusatz einiger Tropfen konz. Schwefelsäure oder alkoholischer Salzsäure als Katalysator liefert z. B.:

9,3 Proc. Anisol, 37 Proc. β-Naphtol-methyläther und 63 Proc. β-Naphtol-äthyläther.

Alkylierung von Anilin

1 Mol. Anilin mit 3 Mol. Dialkylsulfit einige Stunden unter Rückfluß erhitzt:

96 Proc. *Di-methyl*-anilin,

52 Proc. *Di-äthyl*-anilin, 31 Proc. Mono-äthyl-anilin,

38 Proc. *Di-n-propyl*-anilin, 44 Proc. Mono-propyl-anilin,

15 Proc. *Di-iso-amyl*-anilin, 74 Proc. Mono-amyl-anilin.

Bei der Trennung der Alkylierungsprodukte mit Benzolsulfochlorid und p-Toluolsulfochlorid sind die folgenden bisher nicht in der Literatur erwähnten Anilide isoliert worden:

Benzolsulfosäure-äthyl-anilid: Farb- und geruchloses, zähflüssiges Öl, das auch nach wochenlangem Stehen und gelegentlichem Einkühlen in Aceton-Kohlensäure nicht krystallisiert, sich aber durch Destillation im hohen Vakuum reinigen läßt. Siedep.$_{1,5}$ 188,5°.

0,1304 g Subst.: 0,3080 g CO_2, 0,0680 g H_2O. — 0,1342 g Subst.: 0,1205 g $BaSO_4$. — 0,1503 g Subst.: 7,3 ccm N_2 (23°, 753 mm).

$C_{14}H_{15}O_2NS$	Ber.	C 64,32	H 5,79	S 12,28	N 5,36
	Gef.	„ 64,42	„ 5,84	„ 12,33	„ 5,55.

$$d_4^{21} = 1{,}1943 \qquad n_D^{16,3} = 1{,}57537.$$

p-Toluolsulfosäure-isoamyl-anilid: aus Alkohol seidenglänzende, farblose Schuppen, die bei 74° sintern und zwischen 76° und 77° schmelzen.

0.1225 g Subst.: 0,3075 g CO_2, 0,0819 g H_2O. — 0,1224 g Subst.: 0,0894 g $BaSO_4$, 0,2116 g Subst.: 7,8 ccm N_2 (17°, 753 mm).

$C_{18}H_{23}O_2NS$	Ber.	C 68,09	H 7,31	S 10,11	N 4,42
	Gef.	„ 68,46	„ 7,48	„ 10,04	„ 4,30.

Trimethyl-phenyl-ammonium-methansulfonat (VII).

a) *Aus Dimethylanilin und Dimethylsulfit:* In einem mit Steigrohr versehenen Rundkolben (300 ccm) werden 12,1 g Dimethylanilin ($^1/_{10}$ Mol.) mit 22 g Dimethylsulfit ($^1/_5$ Mol.) im Ölbad auf 135—140° erhitzt. Nach etwa $^1/_2$ stündigem Erwärmen beginnt eine lebhafte Entwicklung von Schwefel-

Digitized by Google

dioxyd, die nach einiger Zeit fast aufhört. Das noch warme Reaktionsgemisch krystallisiert nach 2 Stunden spontan unter Wärmeentwicklung zu einem festen Kristallkuchen. Ausbeute: 22,9 g = 99 Proc., bezogen auf Dimethylanilin. Das Salz wird mit Äther gewaschen und aus Alkohol umkrystallisiert. Große, derbe Nadeln. Schmelzp. 188—189°.

0,1200 g Subst.: 0,2282 g CO_2, 0,0800 g H_2O. — 0,2023 g Subst.: 10,9 ccm N_2 (20°, 754 mm). — 1217 g Subst.: 0,1223 g $BaSO_4$.[1])

$C_{10}H_{17}O_3NS$	Ber.	C 51,90	H 7,41	N 6,06	S 13,87
	Gef.	„ 51,88	„ 7,46	„ 6,23	S 13,80.

Werden auf 1 Mol Dimethylanilin nur 1 Mol oder 1,1 Mol Dimethylsulfit angewandt, beträgt die Ausbeute nur 48 Proc. bzw. 75 Proc.

b) Aus *Dimethylanilin und der berechneten Menge Methansulfonsäure-methylester* bei Zimmertemperatur. Nach 30 Minuten spontane Krystallisation. Schmelzp. 188—189°.

0,2930 g Subst.: 12,4 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4. Gef. N 5,93.

Die Abspaltung von Dimethylanilin ist nach 24-stündigem Erwärmen mit 12 Proc. Kalilauge nur unvollständig (55 Proc.); nach 5-stündigem Kochen mit 5 Proc. Natriummethylat aber quantitatv (isoliert: 96,5 Proc. Dimethylanilin).

Beim Stehenlassen von molaren Mengen Dimethylanilin und Dimethylsulfit bei Zimmertemperatur bilden sich nach einigen Wochen derbe, schwach gelbliche Krystalle in etwa 10 Proc. Ausbeute. Die Substanz ist sehr hygroskopisch, in Alkohol leicht löslich, so daß ein Umkrystallisieren aus Alkohol nicht möglich ist. Zur Reinigung daher fein zerrieben im Soxhleth mit Äther extrahiert. Der Schmelzpunkt ist vollkommen unscharf. Bei 90° Sinterbeginn, 120—121° trübe Schmelze. Mit verdünnter Salzsäure entwickelt sich Schwefeldioxyd.

0,2485 g Subst.: 10,6 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4.

$C_{10}H_{17}O_3NS$ Ber. N 6,06, Gef. N 5,98.

Eine Überführung dieses Produktes in das Trimethyl-phenyl-ammonium-methansulfonat durch Erhitzen auf 135° (vgl. unter a) gelingt nicht. Zurückgewonnen wird ein Öl, das später erstarrt. Die Krystalle zeigen die gleichen Eigenschaften wie das Ausgangsmaterial.

---

[1]) Bei der Analyse von Derivaten der Methansulfonsäure werden nach der Methode von Carius ständig zu niedrige Schwefelwerte gefunden. Zur vollständigen Oxydation ist nach S. Gabriel [B. 22, 1154 (1889)] das Schmelzen mit Soda und Kaliumchlorat notwendig.

Digitized by Google

N-Methyl-pyridinium-methansulfonat (VIII).

Aus 1 Mol Pyridin und 2 Mol Dimethylsulfit durch Erwärmen im Ölbad. Schwefeldioxydentwicklung bereits bei 90° und schnelle spontane Krystallisation unter starker Wärmeentwicklung. Rotgefärbte[1]), derbe Krystalle, sehr hygroskopisch, in Alkohol sehr leicht löslich. Aus Amylalkohol: 114° Sintern, 117—118° Schmelzen. Durch wäßrige Säuren wird die Substanz nicht angegriffen.

0,1023 g Subst.: 0,1668 g CO_2, 0,0522 g H_2O. — 0,2165 g Subst.: 13,9 ccm N_2 (22°, 752 mm). — 0,1428 g Subst.: 0,1762 g $BaSO_4$.

$C_7H_{11}O_3NS$	Ber.	C	44,41	H	5,86	N	7,41	S 16,95
	Gef.	„	44,48	„	5,71	„	7,35	„ 16,95.

Durch Stehenlassen von Dimethylsulfit und Pyridin in molaren Mengen bei Zimmertemperatur bilden sich nach 24 Stunden in geringer Ausbeute hellgelbe Krystalle, die nach dem Auswaschen mit Äther zwischen 104 und 107° schmelzen und mit verdünnter Salzsäure Schwefeldioxyd entwickeln.

0,1639 g Subst.: 8,8 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4. — 0,1236 g Subst.: 0,1470 g $BaSO_4$.

$C_7H_{11}O_3NS$ Ber. N 7,41 S 16,95 Gef. N 7,52 S 16,34.[2])

Eine Überführung dieses Körpers in das Methansulfonat ist ebenfalls nicht gelungen.

Darstellung von Carbonsäureestern mit Hilfe von Dialkylsulfiten.

1 Mol. einer Carbonsäure wird mit 1,1 Mol. Dialkylsulfit — bei Dicarbonsäuren mit 2,2 Mol. — unter Zusatz einer geringen Menge Mineralsäure (einige Tropfen konz. Schwefelsäure oder einige Blasen Salzsäure-Gas) unter Rückfluß erwärmt. Nach wenigen Minuten setzt die den Reaktionsbeginn anzeigende lebhafte Entwicklung von Schwefeldioxyd ein, die nach etwa 30 Minuten stark abgeschwächt ist. Das Erwärmen wird noch 1—2 Stunden fortgesetzt, bis die Gasentwicklung fast aufhört. Die Isolierung des Esters geschieht in der üblichen Weise. Erhalten an reinem Ester:

---

[1]) Vgl. dazu die Beobachtungen von A. Hantzsch, B. **44**, 1804 (1911) beim N-Methyl-Pyridinium-jodid.

[2]) Der etwas zu niedrige Schwefelwert ist durch die Abspaltung von Schwefeldioxyd bedingt, da sich die Substanz schon vor dem Zuschmelzen des Bombenrohres zersetzt.

Digitized by Google

Benzoesäure-äthylester 96 Proc., Benzoesäure-n-butylester 86 Proc., p-Brombenzoesäure-äthylester 95 Proc., Zimtsäure-äthylester 86 Proc., Crotonsäuremethylester 82 Proc., Bernsteinsäure-diäthylester 90 Proc., Glutarsäure-diäthylester 81 Proc., und Salol (aus Salicylsäure und Diphenylsulfit) 65 Proc.

Bei entsprechenden Versuchen mit Dialkyl-carbonat[1]) tritt keine Esterbildung ein. Das Dialkylcarbonat kann unverändert fast quantitativ zurückgewonnen werden. Der Unterschied zwischen den Carbonaten und den Sulfiten zeigt sich sofort, da eine Kohlendioxydentwicklung vollkommen ausbleibt.

Zur Darstellung von Acetalen und Glykosiden.

(2. Mitteilung über Ester der schwefligen Säure);

von *Walter Voss.*

Bei der Bildung von Acetalen aus Carbonylverbindungen und Alkoholen entsteht ein Gleichgewicht, dessen Lage nach

$$\text{I} \quad >C{=}O + 2ROH \rightleftharpoons >C(OR)_2 + H_2O,$$

den Untersuchungen von M. Delépine[2]) und H. Adkins[3]) von der Art der Carbonylverbindung und des Alkohols abhängt. Die weitgehende Analogie mit dem Estergleichgewicht veranlaßt zu der Prüfung, ob eine Beeinflussung des Gleichgewichtes in ähnlicher Art möglich ist, wie sie bei der Darstellung von Carbonsäureestern mit Hilfe von Dialkylsulfiten beschrieben wurde.[4])

Das Ergebnis der Nachprüfung ist durchaus positiv. Der durch den Zusatz von Dialkylsulfit hervorgerufene

[1]) Vgl. die entsprechenden Versuche in der folgenden Mitteilung.
[2]) A. ch. (VII) **23**, 378 (1901).
[3]) Am. Soc. **47**, 1358 (1925); **50**, 235 (1928).
[4]) Vgl. die voranstehende 1. Mitteilung.

Digitized by Google

Effekt tritt bei der Acetalisierung von aliphatischen Aldehyden nicht sehr deutlich in Erscheinung, da diese Aldehyde bekanntlich ja schon mit Alkohol und zugesetztem Katalysator allein die Acetale in guter Ausbeute geben. Der Vorteil des Zusatzes zeigt sich aber deutlich bei der Darstellung von Acetalen der aromatischen Aldehyde und besonders scharf bei Ketonen, deren Acetale mit Hilfe von Alkohol und Katalysator nicht gewonnen werden können.

Die Anwendung der Schwefligsäureester erfolgt in der gleichen Art wie die der Ortho-ameisensäure-ester nach W. Claisen[1]) und der Ortho-kieselsäureester nach Helferich und Hausen.[2]) Man wendet auf 1 Mol Aldehyd oder Keton 2—3 Mol Alkohol und 1,1 Mol Dialkylsulfit an, unter Zusatz einer geringen Menge eines sauren Katalysators. Das äußere Bild entspricht dann vollkommen dem bei der Esterbildung beobachteten Verlauf, d. h. beim Erwärmen setzt nach einigen Minuten eine heftige Entwicklung von Schwefeldioxyd ein und das Ende dieser Gasentwicklung kann wieder als Kennzeichen der abgelaufenen Reaktion angesehen werden.

Vor der Erörterung der Frage, in welcher Art die Beteiligung der Dialkylsulfite und damit auch die der Orthoameisen- und Orthokieselsäureester in den Acetalisierungsprozeß einzuordnen ist, wird es zweckmäßig sein, den Verlauf der Acetalbildung in der einfachsten Form zu betrachten.

Die Einstellung des Acetalgleichgewichtes (Gleichung I) verläuft zweifellos über das Halbacetal als Zwischenstufe:

$$\text{II} \quad >C{=}O + ROH \rightleftharpoons >C\begin{matrix}OH\\OR\end{matrix}$$

$$\text{III} \quad >C\begin{matrix}OH\\OR\end{matrix} + ROH \rightleftharpoons >C\begin{matrix}OR\\OR\end{matrix} + H_2O$$

Aus verschiedenen Untersuchungen der letzten Zeit geht hervor, daß die Bildung des Halbacetals auch un-

[1]) B. **29**, 1005 (1896); **36**, 3664 (1903); **40**, 3904 (1907).
[2]) B. **57**, 795 (1924).

Digitized by Google

katalysiert mit relativ großer Geschwindigkeit verläuft.[1]) Der weitere Umsatz des Halbacetals mit Alkohol zum Acetal erfolgt dagegen anscheinend nur bei Gegenwart von Katalysatoren. Soweit sich in der Literatur abweichende Angaben über katalysatorfreie Acetaldarstellung finden, stellt sich bei der kritischen Durchsicht heraus, daß die jeweiligen Versuchsbedingungen bei der Reaktion selbst oder im Laufe der Aufarbeitung, die Gegenwart von katalytisch wirksamen Substanzen nicht mit voller Sicherheit ausschließen.[2]) Der Mechanismus der Katalysatorwirkung oder vielleicht besser die Beteiligung der wirksamen Substanzen ist noch vollkommen ungeklärt; denn wenn auch der größte Teil der als wirksam befundenen Substanzen (Säuren, saure Salze, Ammonsalze, Calciumchlorid, Zinkchlorid, Eisenchlorid usw.) in irgendwelcher Art zur Bildung von $H^{\cdot}$-Ionen beitragen kann, ist eine allein maßgebende Wirkung der $H^{\cdot}$-Ionen experimentell durchaus noch nicht sicher.[3])

Das Acetalgleichgewicht (Gleichung I) liegt für die Ketone extrem ungünstig, so daß die Acetale nach der Methode von E. Fischer und G. Giebe[4]) mit alkoholischer Salzsäure nicht dargestellt werden können. Aber auch die Anwendung der Ortho-ameisenester zur Darstellung der Ketonacetale führt nur zu einem Gleichgewicht:

$$\text{IV} \quad R_2{-}C{=}O + H.C(OR')_3 \rightleftharpoons R_2C(OR')_2 + H.CO_2R',$$

[1]) Es zeigt dies z. B. die Untersuchung des Systems Acetaldehyd-Äthylalkohol unter phasentheoretischen Gesichtspunkten durch H. W. de Leeuw [Z. physik. Chem. **77**, 284 (1911)], die Ultraviolettabsorption gelöster Aldehyde nach K. L. Wolf [Z. physik. Chem., Abt. B, **5**, 124 (1929)] und S. A. Schou [J. chim. phys. **26**, 69 (1929)] und refraktrometrische Untersuchungen von H. Adkins u. A. E. Broderick [Am. Soc. **50**, 499 (1928)].

[2]) Vgl. z. B. Geuther, A. **126**, 62 (1863). Gerade bei dieser auch von K. L. Wolf und Herold (vgl. Fußnote 1), zitierten säurefreien (!) Darstellung von Acetal durch Erhitzen von Acetaldehyd und Äthylalkohol im Bombenrohr liegt die Möglichkeit vor, daß erst die anschließende Behandlung mit konz. wäßriger Calciumchloridlösung für die Acetalbildung verantwortlich zu machen ist; vgl. H. Adkins u. Br. H. Nissen, Am. Soc. **44**, 2749 (1922).

[3]) Vgl. H. Adkins u. E. W. Adams, Am. Soc. **47**, 1358 (1925).

[4]) B. **30**, 3053 (1897); **31**, 545 (1898).

Digitized by Google

dessen Einstellung von beiden Seiten H. Adkins und E. H. Carswell[1]) experimentell bestätigen konnten. Bereits L. Claisen[2]) hatte festgestellt, daß eine Einwirkung der Orthoester nur nach Zugabe eines Katalysators erfolgt und weiter Alkohol als „Lösungsmittel" unbedingt notwendig ist. Adkins und Carswell sichern an einem großen Versuchsmaterial nicht nur die Feststellungen von Claisen, sondern stellen auch erweiternd die Mindestmenge Alkohol fest, die zu einem glatten Verlauf der Reaktion notwendig ist. Insbesondere sei auf ihren wichtigen Befund hingewiesen, daß bei einem Molverhältnis: 1 Mol Keton; 1,2 Mol Orthoester und *1 Mol* Alkohol auch in Gegenwart geringer Mengen Salzsäure *keine Reaktion* einsetzte.

Die Beobachtungen bei der Anwendung der Schwefligsäureester entsprechen nun weitgehend den bei den Orthoameisenestern gesammelten Erfahrungen und sollen am Beispiel des Benzophenons als Carbonylverbindung erläutert werden. Die Acetalisierung mit Dialkylsulfit führt auch nur zu einem Gleichgewicht. Ohne Katalysator erfolgt keine Reaktion, aber auch mit Katalysator erfolgt Reaktionsbeginn erst nach Zugabe von Alkohol. Genau wie bei den Orthoestern der Ameisen- und Kieselsäure ist eine Darstellung des Benzophenon-*diäthyl*-acetals nicht möglich. Bei der Darstellung des Benzophenon-*dimethyl*-acetals mit Dimethylsulfit muß die Beteiligung des Methylalkohols über die Rolle als „Lösungsmittel" hinausgehen, denn wenn die Unbrauchbarkeit von Lösungsmitteln, wie Äther, Petroläther, Benzol usw., durch ihren abweichenden chemischen Charakter erklärt werden kann, so versagt diese Erklärungsmöglichkeit für den Äthylalkohol. Benzophenon gibt mit Dimethylsulfit und äthylalkoholischer Salzsäure *kein* Dimethylacetal.

Fordert das gemeinsame Verhalten der Schwefligsäure- und Orthoester eine einheitliche Deutung, so ist von dieser Erklärung aber von vornherein zu fordern, daß auch die Abweichungen im Verhalten der Schwefligsäureester zwang-

[1]) Am. Soc. **50**, 235 (1928). [2]) a. a. O.

Digitized by Google

los erklärt werden. Sie zeigen sich darin, daß, verglichen mit den Orthoestern, die Acetalisierung langsamer verläuft, daß die Acetalausbeuten hinter den Ausbeuten bei Anwendung der Orthoester zurückbleiben und — als wichtigste Abweichung —, daß eine Acetalisierung der rein aliphatischen Ketone, für die als Beispiel Aceton und Methyl-äthylketon benutzt wurden, mit Dialkylsulfit nicht möglich ist.

In der Literatur finden sich nun kaum Erörterungen über die theoretische Einordnung der bisher verwandten Orthoester in den Mechanismus der Acetalisierung. Nur R. D. Haworth und A. Lapworth[1]) sprechen, allerdings ohne jede experimentelle Stütze, die Ansicht aus, daß die Acetalisierung einer Carbonylverbindung auch in Anwesenheit der Orthoester nur durch Alkohol unter Mitwirkung des Katalysators erfolgt. Der Orthoester wirkt zur Verschiebung des Acetalgleichgewichts dadurch mit, daß durch eine irreversible Reaktion das störende Wasser entfernt wird.

$$V \quad H.C(OR)_3 + H_2O = H.CO_2R + 2ROH.$$

Diese Auffassung von der Beteiligung der Orthoester wird auch in der vorliegenden Untersuchung vertreten, denn alle erwähnten Beobachtungen über die Notwendigkeit von Alkohol, Katalysator usw. werden sofort verständlich. Das Problem wird auf die anfangs skizzierte Einwirkung der Alkohole auf Carbonylverbindungen reduziert. Ist zur Zeit auch diese Reaktion von einer befriedigenden Klärung im einzelnen noch weit entfernt, so besitzt sie doch den Vorteil relativ größerer Einfachheit.

Das Acetalgleichgewicht (Gleichung I) ist, wie im Anfange betont wurde, weitgehend von der Art der Carbonylverbindung und des Alkohols abhängig. Sieht man vom Einfluß des Alkohols ab, so ergibt sich aus den präparativen Ergebnissen der verschiedensten Acetaldarstellungen mit Alkohol und Katalysator allein das folgende Bild:

Die Gleichgewichte zugunsten des Acetals sind in folgender Reihenfolge abgestuft:

aliphat. Aldehyde > aromat. Aldehyde > aromat. Ketone > aliphat. Ketone,

[1]) Soc. 121, 76 (1922).

Digitized by Google

wobei für die Ketone das Gleichgewicht schon so extrem ungünstig liegt, daß die vorhandene Acetalmenge praktisch vollkommen zu vernachlässigen ist.

Einen Hinweis zum Verständnis der Sonderstellung der Ketone und insbesondere der aliphatischen Ketone, geben die zahlreichen Untersuchungen von A. Skrabal[1]), in denen die Kinetik der gegenläufigen Reaktion, also die Verseifung der Acetale, für eine Reihe von Aldehyden und Ketonen untersucht worden ist. Skrabal findet als Konstanten der sauren Verseifung ($T = 25^0$ und $H^{\cdot} = 1$) z. B. für das Acetaldehyd-diäthyl-acetal $k = 50$ und für das Aceton-di-äthylacetal den ungewöhnlichen hohen Wert[2]) $k = 1{,}35.10^5$. Bei dieser enorm gesteigerten Neigung der Ketonacetale zum Umsatz mit Wasser wird die ungünstige Lage des Acetalgleichgewichts für die Ketone verständlich. Weiter erscheint auch eine Verschiebung des Gleichgewichts nur durch Zusatz von Substanzen möglich, die sich mit Wasser ähnlich schnell umsetzen. Diese geforderte schnelle Hydrolyse ist nach A. Skrabal[2]) bei den Orthoestern vorhanden, deren Konstanten noch höher liegen. Die saure Hydrolyse der Dialkylsulfite läßt sich nun mit der Hydrolyse der Ketonacetale durchaus nicht vergleichen; für das Dimethylsulfit ist als Konstante[3]) der Wert $k = 1{,}30.10^{-2}$ gefunden. Das Versagen der Dialkylsulfite zur Darstellung der aliphatischen Ketonacetale erscheint damit durchaus verständlich. Auch die längere Reaktionsdauer und die geringeren Ausbeuten bei Anwendung der Dialkylsulfite, z. B. bei der Darstellung des Benzophenon-dimethylacetals, werden unter diesem Gesichtspunkt erklärbar.

Wenn bei der Acetalisierung der zugesetzte Orthoester oder Schwefligsäureester nur sekundär beteiligt ist, muß es gleichgültig sein, welcher Ester zur Anwendung kommt, d. h. es müssen sich Acetale der höheren Alkohole darstellen

[1]) Zusammenfassender Bericht und Literaturangaben bei A. Skrabal, Z. El. Ch. 33, 322 (1927).

[2]) Ph. Ch. 130, 29 (1927). Der Wert übertrifft die Konstante der Diazoessigester-Reaktion also noch um mehrere Zehnerpotenzen.

[3]) Vgl. die vorangehende Mitteilung Seite 265.

Digitized by Google

lassen, wenn man den höheren Alkohol als „Lösungsmittel" und etwa Dimethylsulfit als Hilfsmittel anwendet und die Reaktionsbedingungen so wählt, daß der durch Verseifung gebildete und niedrigsiedende Methylalkohol abdestillieren kann. Diese Forderung wird auch glatt erfüllt. Man erhält so mit Hilfe von Dimethylsulfit und dem betreffenden Alkohol das Benzaldehyd-butyl-acetal und Amyl-acetal in sehr guter Ausbeute. Auch das Cetyl-acetal ließ sich so rein darstellen; die dabei erhaltene geringe Ausbeute ist nur auf die umständliche Reinigung zurückzuführen. Die Ergebnisse mit den ebenfalls geprüften Orthomethylestern der Ameisen- und Kieselsäure waren entsprechend, wegen der völligen Analogie ist auf die Wiedergabe der Versuchsdaten verzichtet worden.

Es muß aber zugegeben werden, daß diese Versuche, so wertvoll auch das präparative Ergebnis sein mag, noch nicht entscheidend für die angeführte Anschauung sind. Deutungen in anderer Richtung sind durchaus möglich.

1. Kann angenommen werden, daß zunächst eine direkte Reaktion des Aldehyds mit Dimethylsulfit erfolgt, und daß gebildetes Dimethylacetal mit dem höheren Alkohol sich „umacetalisiert".[1])

$$>C(OR)_2 + 2R'OH \rightleftharpoons C(OR')_2 + 2ROH$$

2. Im Hinblick auf die Umesterung der Dialkylsulfite[2]) könnte

$$O{=}S(OR)_2 + 2R'OH \rightleftharpoons OS(OR')_2 + 2ROH$$

sich zunächst der Schwefligsäureester des höheren Alkohols bilden, der dann direkt mit dem Aldehyd reagiert.

Die erste dieser beiden Deutungen läßt sich durch eine andere Versuchsreihe aber abweisen: Es war erwähnt worden, daß eine Darstellung des Benzophenon-diäthyl-acetals weder mit Schwefligsäure- noch mit den Ortho-estern möglich ist. Darauf stützen sich die folgenden Versuche:

Das Benzophenon-*dimethyl*-acetal bildet sich auch in methylalkoholischer Salzsäure, wenn als „Wasserbindungsmittel" die *Äthylester* der schwefligen Säure, der Orthoameisen- und Ortho-Kieselsäure angewendet werden. Die Annahme einer Umacetalisierung von etwa primär gebildeten Äthylacetal durch Methylalkohol scheidet hier bestimmt aus. Es ist bei diesen Versuchen von größter Wichtigkeit, daß

[1]) Vgl. M. Delépine, A. ch. (7) **23**, 378, 482 (1901); Bl. (3) **25**, 574 (1901) u. A. Geuther u. Mitarb., A. **218**, 44 (1883); **225**, 265 (1884).

[2]) Vgl. die voranstehende Mitteilung S. 260.

Digitized by Google

sich aus Benzophenon und methylalkoholischer Salzsäure allein kein Methylacetal bildet. Das Ausbleiben der Acetalisierung unter diesen Bedingungen ist schon von J. E. Mackenzie[1]) festgestellt, wurde aber nochmals durch eigene Versuche bestätigt.

Zur Abschwächung des zweiten Einwandes sei die folgende Überlegung mitgeteilt: Die Entfernung des Wassers muß bei der Acetalisierung des Benzophenons auch durch Acetonacetal möglich sein, dessen relativ zum Benzophenon-dimethyl-acetal schnellerer Umsatz mit Wasser ja oben erwähnt ist, und zwar muß dies sowohl mit dem Methyl- als auch dem Äthyl-acetal der Fall sein. Die geforderte Bildung von Benzophenon-dimethyl-acetal tritt in der Tat ein. Andererseits kann angenommen werden, daß sich das Dimethylacetal des Benzophenons schneller mit Wasser umsetzt als das Acetal des Benzaldehyds, das sich schon mit Alkohol und Säure allein bilden kann. Die Bildung von Benzophenon-acetal muß also bei Zusatz von Benzaldehyd-acetal ausbleiben. Ebensowenig kann etwa Dimethylcarbonat, wegen seiner Beständigkeit in saurer Lösung[2]), als Wasserbindungsmittel fungieren. Auch diese beiden Forderungen werden bei der experimentellen Nachprüfung erfüllt.

Überblickt man die eben beschriebenen Versuche, unter denen vielleicht die vorhergesehene Bildung von Benzophenon-dimethyl-acetal mit Hilfe von Aceton-diäthyl-acetal am schlagendsten ist, so ergibt sich der folgende Schluß: Die Annahme, daß bei der Acetalisierung auch mit den erwähnten Hilfsmitteln die Reaktion der Carbonylverbindung mit dem Alkohol, unter noch ungeklärter Mitwirkung von Katalysatoren, das Primäre ist und daß die angewandten Zusätze nur sekundär eine Verschiebung des Acetalgleichgewichts bewirken, verdient als die einfachere und daher befriedigendere Erklärung den Vorzug.

Abgesehen von dem Sonderfall der aliphatischen Ketone sind die Dialkylsulfite zur Acetaldarstellung recht gut verwendbar. Durch ihre viel bequemere und wohlfeilere Darstellung, verglichen mit den Orthoameisenestern, wird ihre Anwendung sehr erleichtert.

Es ist also sehr naheliegend, die Dialkylsulfite auch zur Darstellung von einfachen Alkohol-glykosiden zu verwenden. Daß man zur Darstellung dieser Glykoside nicht

---

[1]) Soc. 79, 1211 (1901).

[2]) Vgl. die vorige Mitteilung S. 265 u. 271.

Digitized by Google

auf die klassische Methode von E. Fischer[1]) beschränkt ist, geht aus verschiedenen Angaben hervor, bei denen die Bildung von Alkylglykosiden auch ohne längeres Erwärmen unter Druck erwähnt wird. Mit Rücksicht auf Angaben von H. O. Fischer[2]) und M. Bergmann[3]), die Berichte über die Einwirkung von Orthoameisensäureestern auf Kohlehydrate in Aussicht stellen, wurden die Versuche fast ausschließlich auf die Schwefligsäureester beschränkt. Grundsätzlich besteht aber kein Unterschied im Verhalten der verschiedenen Ester. Nur die Kieselsäureester sind für diesen Verwendungszweck nicht geeignet, da die entstehenden Reaktionsprodukte von siliciumhaltigen Beimengungen nicht zu befreien sind.

Die Anwendung der Dialkylsulfite erfolgt vollkommen analog dem bei der Acetaldarstellung angewandten Verfahren. 1 Mol Zucker und 1,1 Mol Dialkylsulfit werden in dem betreffenden Alkohol, der zweckmäßig 3 Proc. Salzsäure enthält, auf dem Wasserbad unter Rückfluß erwärmt. Nach einigen Minuten erfolgt die rasche Lösung des Zuckers und gleichzeitig die stürmische Entwicklung von Schwefeldioxyd. Nach 1—2 Stunden ist die Reaktion beendet, der angewandte Zucker ist, wie die Reaktion mit Fehlingscher Lösung zeigt, vollkommen umgesetzt. Es entsteht, da ja die Reaktion im wesentlichen durch die alkoholische Salzsäure erfolgt, ein Gemisch des entsprechenden α- und β-Glykosids. Von dem jeweiligen Mengenverhältnis der beiden Formen und ihrer mehr oder weniger verschiedenen Löslichkeit hängt nun die Aufarbeitung ab. Im allgemeinen ist es vorteilhaft, nach E. Fischer das System durch Behandlung mit Silbercarbonat zu fixieren, um störende sekundäre Umwandlungen β-Glykosid $\rightleftharpoons$ α-Glykosid in der salzsauren alkoholischen Lösung während der Aufarbeitung zu vermeiden.

Am einfachsten ist die Isolierung des α-Methylglucosids, das auch ohne Behandlung mit Silbercarbonat durch Abkühlen des Reaktionsgemisches in wenigen Minuten krystallin

[1]) B. 28, 1145 (1895). [2]) B. 57, 708 (1924).
[3]) A. 438, 293 (1924).

Digitized by Google

in guter Ausbeute zu gewinnen ist.[1]) Für eine Reihe von dargestellten Glykosiden wird im Versuchsteil die Aufarbeitung so angegeben, daß mit Bestimmtheit krystalline Produkte erhalten werden. In allen Fällen entsteht aber verständlicherweise das α-Glykosid in überwiegender Menge. Das beschriebene Verfahren wird sich also nur für die Darstellung der α-Glykoside empfehlen.

Weitere Grenzen der Anwendbarkeit ergeben sich z. B. aus folgendem:

Die Ausbeuten der Methylglykoside sind am besten, geringer sind die der Äthyl-glykoside, wobei wohl bei diesen die Art der Isolierung verantwortlich zu machen ist. Eine Darstellung von Glykosiden der höheren Alkohole, wobei man unwillkürlich an eine Analogie zu der auf S. 289 beschriebenen Darstellung der Benzaldehyd-acetale denkt, ist genau wie bei der Methode von E. Fischer nicht mehr möglich. Denn einmal ist die Löslichkeit der Zucker schon im Propylalkohol zu gering und weiter sind auch, wie aus den Angaben von E. Bourquelot und Mitarbeitern[2]) hervorgeht, die Löslichkeiten der α- und β-Glykoside fast gleich. Eine Trennung des durch längere Einwirkung bei Zimmertemperatur vielleicht erhältlichen Gemisches ist nicht mehr möglich und damit wird die Isolierung krystalliner Glykoside ausgeschlossen.

Im Sinne der oben entwickelten Anschauung, daß bei der Acetalisierung und der Glykosidierung die Dialkylsulfite nur eine Entfernung des Wassers bewirken, könnte angenommen werden, daß bei der Anwendung der Dialkylsulfite eine direkte Darstellung von Alkyl-biosiden möglich wäre. Das ist aber nicht der Fall; z. B. entstehen aus 1 Mol Maltose 2 Mol Methyl-glucosid. Die Spaltung der Maltose als einer Glucosido-glucose wird sofort verständlich, wenn man die bereits von E. Fischer[3]) beobachtete Umwandlung

[1]) Die Darstellung des α-Methyl-glucosids ist damit so einfach geworden, daß eine Demonstration als Vorlesungsversuch möglich ist.

[2]) C. r. 155, 86 (1912); 156, 1493 (1913).

[3]) B. 28, 1152 (1895).

Digitized by Google

$$\text{Methylglucosid} \underset{CH_3OH+HCl}{\overset{C_2H_5OH+HCl}{\rightleftharpoons}} \text{Äthylglucosid}$$

berücksichtigt. Präparativ kann dies Verhalten zu einer billigen Darstellung von α-Methyl-glucosid aus käuflicher Stärke benutzt werden.

Versuchsteil.

I. Darstellung von Acetalen mit Hilfe von Schwefligsäureestern.

Cyclohexanon-dimethylacetal.

49 g Cyclohexan ($^1/_2$ Mol), 60 g Dimethylsulfit, 60 ccm Methylalkohol und 1 ccm methylalkoholische Salzsäure (11,2 Proc.) werden auf dem Wasserbad unter Rückfluß erwärmt. Nach wenigen Minuten setzt eine stürmische Entwicklung von Schwefeldioxyd ein, die nach einer Stunde nur noch schwach ist; das Erwärmen wird noch zwei weitere Stunden fortgesetzt. Das rotbraun gefärbte Reaktionsgemisch wird nach dem Abkühlen mit einigen Tropfen Natriummethylat alkalisch gemacht und mit 200 ccm 40-proc. Kalilauge geschüttelt, um etwaige Reste von Dimethylsulfit zu zerstören. Nach dem Verdünnen mit Wasser wird die Acetalschicht in Äther aufgenommen und mit Kaliumcarbonat getrocknet. Erhalten: 57 g = 79 Proc Cyclohexanon-dimethylacetal, Siedep.$_{22,5}$ 63—65° (Hauptmenge konstant bei 64°).

In entsprechender Weise dargestellt:

n-Butylaldehyd-dimethylacetal (80 Proc.), n-Butylaldehyd-diäthylacetal (72 Proc.)[1]), Benzaldehyd-dimethylacetal (81 Proc.), Benzaldehyd-diäthylacetal (78 Proc.), Anisaldehyd-dimethylacetal (84 Proc.), Zyclohexanon-diäthylacetal (63 Proc.).

Benzophenon-dimethylacetal.

Aus Benzophenon, Dimethylsulfit, Methylalkohol und einigen Blasen trockenes Salzsäuregas. Die Isolierung des Acetals ist sehr einfach. Nach etwa 3-stündigem Erwärmen des Reaktionsgemisches scheidet sich beim Abkühlen fast

[1]) Nähere Angaben über diese beiden bisher unbekannten Acetale werden sich in einer demnächst erscheinenden Veröffentlichung von F. Straus und Mitarbeitern finden.

Digitized by Google

reines Dimethylacetal (Schmelzp. 100—105°) in 40-proc. Ausbeute ab. Aus der eingeengten Mutterlauge krystallisiert unverändertes Keton. Die Ausbeute läßt sich durch Variation der Reaktionsbedingungen, wie längeres Erhitzen und Anwendung einer größeren Menge Methylalkohol kaum erhöhen. Eine fast vollständige Überführung des Benzophenons in das Acetal ist aber in der folgenden Art möglich. Das Reaktionsgemisch wird nach dem Abtrennen des Acetals erneut mit alkoholischer Salzsäure versetzt und wieder erwärmt, gebildetes Acetal nach einigen Stunden abgetrennt und die Zugabe von Katalysator und erneutes Erwärmen noch einmal wiederholt. Endausbeute an reinem Acetal Schmelzp. 106—107°: 95 Proc.

Darstellung von Benzaldehyd-n-butylacetal mit Hilfe von Dimethylsulfit.

In einem mit Fraktionieraufsatz und absteigendem Kühler versehenen Rundkolben werden 10,5 g frisch destillierter Benzaldehyd ($^1/_{10}$ Mol), 12 g Dimethylsulfit und 27 g n-Butylalkohol nach Zugabe einiger Tropfen etwa 20-proc. methylalkoholischer Salzsäure im Ölbad (etwa 150—160°) erwärmt. Entwicklung von Schwefeldioxyd beginnt nach wenigen Minuten. Ein Thermometer im Fraktionieraufsatz ergibt als Dampftemperatur des übergehenden Destillats 65—70°. Innerhalb von 2 Stunden werden 20 ccm eines Gemisches von Methylalkohol und wenig Butylalkohol abdestilliert. Der hellrote Rückstand, der nur noch schwach nach Schwefeldioxyd riecht, wird im Vakuum bei 15 mm fraktioniert. Die zweite Destillation der Fraktion 142—152° liefert 18,5 g (80 Proc.) Benzaldehyd-di-n-butylacetat Siedepunkt$_{14}$ 149—150°.

0,1556 g Subst.: 0,4341 g CO_2, 0,1407 g H_2O.

$C_{15}H_{24}O_2$. Ber. C 76,21 H 10,20 Gef. C 76,09 H 10,12.

$d_4^{14} = 0{,}9289$; $n_D^{19} = 1{,}4790$.

Entsprechend das *Benzaldehyd-di-isoamylacetal* aus Benzaldehyd, Iso-amylalkohol und Dimethylsulfit mit 76 Proc. Ausbeute. Auch das

Digitized by Google

von Helferich und Hausen[1]) bereits beschriebene *Benzaldehyd-cetyl-acetal* kann so dargestellt werden. Die Isolierung des Acetals erfolgt nach der von den beiden Autoren angegebenen Vorschrift. Die erhaltene Ausbeute von 0,3 g aus 5,1 g Benzaldehyd ist aber wohl ausschließlich auf die langwierige Reinigung zurückzuführen. Silberweiße, glänzende Schuppen. Schmelzp. 53—54°.

0,1221 g Subst.: 0,3662 g CO_2, 0,1363 g H_2O.

$C_{39}H_{72}O_2$. Ber. C 81,75 H 12,68 Gef. C 81,79 H 12,49

Modellversuche mit Benzophenon.

Jeweils 4,6 g (= $^1/_{40}$ Mol) Benzophenon werden in dem angegebenen Lösungsmittel (10 ccm) mit den verschiedenen Substanzen ($^1/_{20}$ Mol) mit oder ohne Katalysator (meist einige Blasen Salzsäuregas) gleichmäßig 4 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten und event. Konzentrieren des Reaktionsgemisches erfolgt Zugabe einiger Krystallsplitterchen Benzophenon *und* Dimethylacetal. Auf die quantitative Isolierung der erhaltenen Produkte ist verzichtet, abgetrennt wird nur die 1. Krystallfraktion und ihr Schmelzpunkt bestimmt.

Angew. Substanz	Lösungsmittel	Katalysator	Erhalten
Dimethylsulfit . . .	Methylalkohol	—	Keton
„ . . .	„	0,1 g Eisessig	„
„ . . .	„	0,1 g Pikrinsäure	„
„ . . .	Benzol, Äther usw.	Chlorwasserstoff	„
„ . . .	—	„	„
—	Methylalkohol	„	„
Diäthylsulfit	Äthylalkohol	„	„
Dimethylsulfit . . .	„	„	„
Diäthylsulfit	Methylalkohol	„	1,9 g Dimethylacetal
Ortho-ameisensäure-äthylester	„	„	2,9 g „
Ortho-kieselsäure-äthylester	„	„	3,9 g „
Aceton-dimethyl-acetal*)	„	„	1,9 g „
Aceton-diäthyl-acetal*)	„	„	1,4 g „
Benzaldehyd-dimethylacetal	„	„	Keton
Dimethylcarbonat .	„	„	„

*) Nicht erwärmt, sondern 24 Stunden bei Zimmertemperatur.

[1]) B. 57, 798 (1924).

Digitized by Google

II. Darstellung von Glykosiden mit Hilfe von Schwefligsäureestern.

α-Methyl-d-Glucosid.

a) Aus Glucose. 36 g d-Glucose ($^1/_5$ Mol), 25 g Dimethylsulfit und 100 ccm 3-proc. methylalkoholische Salzsäure werden unter Rückfluß auf dem Wasserbad erwärmt. Nach wenigen Minuten erfolgt die Lösung der Glucose und gleichzeitig eine lebhafte Entwicklung von Schwefeldioxyd. Nach 30 Minuten ist die Gasentwicklung sehr stark abgeschwächt und nach weiteren 90 Minuten kaum noch merkbar. Das schwach gelb gefärbte Reaktionsgemisch wird mit Methylalkohol auf 250 ccm verdünnt, mit frisch gefälltem Silbercarbonat geschüttelt und das Filtrat im Vakuum wieder auf 100 ccm konzentriert. Nach dem Abkühlen in Eiswasser und Impfen mit α-Methyl-d-glucosid erfolgt innerhalb weniger Minuten Krystallisation zu einem steifen Brei. Die Krystalle werden abgesaugt und mit wenig kaltem Methylalkohol gewaschen.

1. Fraktion: 16,25 g fast reines α-Methyl-d-glucosid Schmelzp. 160—161°. Die auf 60 ccm konzentrierte Mutterlauge (inklusive Waschalkohol) liefert eine 2. Fraktion, die zwischen 110 und 130° schmilzt und aus einem Gemisch von α- und β-Glucosid besteht. Die restliche Mutterlauge wird zum dünnen Sirup konzentriert, der, mit β-Methyl-d-glucosid geimpft, nach mehreren Tagen fast vollkommen durchkrystallisiert. Nach dem Abpressen auf Ton: 10,3 g trockene, leicht graue Krystalle (3. Fraktion). Rohausbeute an krystallisiertem Glucosid insgesamt: 32,4 g = 83 Proc.

Die 1. Fraktion ergibt nach einmaligem Umkrystallisieren aus 96-proc. Äthylalkohol reines α-Methyl-d-glucosid. Schmelzpunkt 164—166°. Die 2. und 3. Fraktion werden aus 96-proc. Äthylalkohol fraktioniert umkrystallisiert unter ständiger Kontrolle durch den Schmelzpunkt. Erhalten werden schließlich:

19 g *α-Methyl-d-glucosid.* Schmelzp. 164—166°.

$[\alpha]_D^{20} = +32{,}01 \times 16{,}0767/2 \times 1{,}5783 \times 1{,}0290 = +158{,}4°$ in Wasser.

2,8 g *β-Methyl-d-glucosid.* Schmelzp. 110—111° (Sintern 106°).

$[\alpha]_D^{20} = -2{,}98 \times 8{,}2678/0{,}5 \times 0{,}7560 \times 1{,}0268 = -31{,}74°$ in Wasser.

Digitized by Google

b) Aus Stärke. 250 g käufliche Kartoffelstärke, 180 g Dimethylsulfit, 300 ccm Methylalkohol und 25 ccm konz. Schwefelsäure werden mehrere Stunden auf dem Wasserbade unter Rückfluß erwärmt, bis die Stärke fast vollständig gelöst ist. Beim Filtrieren (Heißwassertrichter!) des gelblichen Reaktionsgemisches beginnt bereits die Krystallisation, die durch Abkühlen mit Eiswasser innerhalb weniger Minuten vervollständigt wird. 96 g α-Methyl-d-glucosid, das nach einmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol den Schmelzp. 164—166° zeigt.

Weitere krystalline Produkte sind nicht zu erhalten, da in der eingeengten dextrinartig riechenden Mutterlauge auch nach langem Stehen keine Krystallisation erfolgt.

α-Methyl-d-galaktosid.

c) 36 g d-Galaktose werden mit Dimethylsulfit nach dem beim Methylglucosid beschriebenen Verfahren in Reaktion gebracht. Die nach der Behandlung mit Silbercarbonat und wenig Supra-norit erhaltene Lösung wird im Vakuum zum Sirup eingeengt und das Erwärmen im Vakuum bis zur Entfernung der letzten Reste Dimethylsulfit fortgesetzt. Nach den Angaben von E. Fischer[1]) wird der Sirup mehrfach mit trockenem Essigester ausgekocht. Aus dem Essigester erfolgt nach dem Abkühlen und Impfen mit α-Methyl-d-galaktosid rasche Krystallisation. Aus 6 Essigester-Auszügen werden insgesamt 28,3 g α-Methyl-d-galaktosid Schmelzp. 95—105°, erhalten. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus Wasser, Schmelzp. 106° Sintern, 110° klar geschmolzen.

$[\alpha]_D^{20} = +4{,}67 \times 13{,}6660/0{,}5 \times 0{,}6980 \times 1{,}0217 = +179{,}0°$ in Wasser.

Die Rückstände der Essigesterextraktion werden nach E. Fischer mit Äthylalkohol behandelt; es werden aber nur 0,1 g β-Methyl-d-galaktosid, Schmelzp. 170—172°, isoliert.

α-Methyl-d-mannosid.

Aus 18 g d Mannose. Der nach vollständiger Entfernung des restlichen Dimethylsulfits erhaltene zähe Sirup (vgl. Methyl-galaktosid) wird in 50 ccm Methylalkohol warm gelöst. Nach dem Abkühlen in Eiswasser und Reiben mit dem Glasstab erfolgt ohne Impfen innerhalb weniger Minuten rasche Krystallisation: 12,7 g, Schmelzp. 187—189°. Aus der Mutterlauge weitere 0,6 g. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus Methylalkohol: Schmelzp. 189—191°.

$[\alpha]_D^{20} = +18{,}02 \times 11{,}2796/2 \times 1{,}2388 \times 1{,}0324 = +79{,}3°$ in Wasser.

Aus der Mutterlauge ist krystallines β-Glucosid nicht isoliert.

Methyl-rhamnosid.

Aus 16,4 g wasserfreier Rhamnose: der erhaltene Sirup (vgl. oben) wird in der 5fachen Menge Essigester gelöst. Nach mehreren Stunden

[1]) B. 28, 1154 (1895).

Digitized by Google

beginnt die Abscheidung des Rhamnosids in großen, derben Krystallen. 11,0 g, Schmelzp. 106—109°. Aus der Mutterlauge weitere 1,2 g, die leicht schmierig waren. Aus Essigester Schmelzp. 108—109°.

$[\alpha]_D^{20} = -5{,}70 \times 9{,}0222 / 1 \times 0{,}8028 \times 1{,}0243 = -62{,}5°$ in Wasser.

α-Methyl-l-arabinosid.

Aus 10 g l-Arabinose: Ähnlich dem α-Methyl-d-glucosid setzt schon nach der Behandlung des verdünnten Reaktionsgemisches mit Silbercarbonat und Supra-norit beim Konzentrieren der Lösung ohne Impfen die Krystallisation ein. 4,5 g glänzender Schuppen, Schmelzp. 166—169°. Aus Äthylalkohol Schmelzp. 169—170° (166° Sintern).

$[\alpha]_D^{20} = +14{,}30 \times 5{,}8082/05 \times 0{,}6554 \times 1{,}0335 = +245{,}2°$ in Wasser.

α-Äthyl-d-galaktosid.

Aus 36 g d-Galaktose, Diäthylsulfit und Äthylalkohol: Verlauf der Reaktion vollkommen analog den Methyl-glykosiden. Der zähe Sirup nach dem Entfernen der Reste von Diäthylsulfit wird mit 400 ccm Essigester ausgekocht. Aus dem dekantierten Auszug beginnt beim Abkühlen und Impfen sofort die Krystallisation. Die Mutterlauge wird zur erneuten Extraktion verwendet. Aus 6 Auszügen insgesamt 9,5 g vom Schmelzp. 124—131°. Einmal aus Äthylalkohol Schmelzp. 137 bis 138° (135° Sintern).

$[\alpha]_D^{20} = +11{,}60 \times 6{,}7092/1 \times 0{,}4212 \times 1{,}0172 = +181{,}6°$ in Wasser.

α-Äthyl-l-arabinosid.

Aus 8,2 g l-Arabinose (wie voranstehend). Die Essigesterauszüge liefern 4,1 g krystallines, aber leicht schmieriges Roh-glykosid. Einmal aus Äthylalkohol absolut: Schmelzp. 131—132°.

$[\alpha]_D^{20} = +7{,}31 \times 7{,}0364/0{,}5 \times 0{,}4634 \times 1{,}0161 = +218{,}5°$ in Wasser.

Berichtigungen.

Bd. 484, S. 91, Zeile 1 v. o.: statt X lies: *5,5'-Dibrom-4,4'-dimethyl-3,3'-diäthyl-pyrromethen-bromhydrat.*
„ 484, „ 92, unten: Die Nummer der Formel ist *XI* statt IX.
„ 484, „ 95, Zeile 4 v. u.: statt 3 ccm lies: *300 ccm.*
„ 484, „ 184, „ 16 „ „: „ Isoxazol lies: *Isoxazole.*
„ 484, „ 185, „ 15 „ „: „ CO—C_6H lies: *CO—C_6H_5.*
„ 484, „ 186, „ 12 „ „: „ des lies: *das.*
„ 484, „ 187, Anm., Z. 5 v. u.: statt $CH_3.CO.CH:C(OR).CH_3$ lies: *$C_6H_5.CO.CH:C(OR).CH_3$.*
„ 484, „ 206, „ „ 4 „ „: statt Addinale lies: Addinal.
„ 484, „ 232, Absatz 2 u. 3 gehören zu der Fußnote auf S. 231.

(Abgeschlossen am 7. Februar 1931.)

Digitized by Google